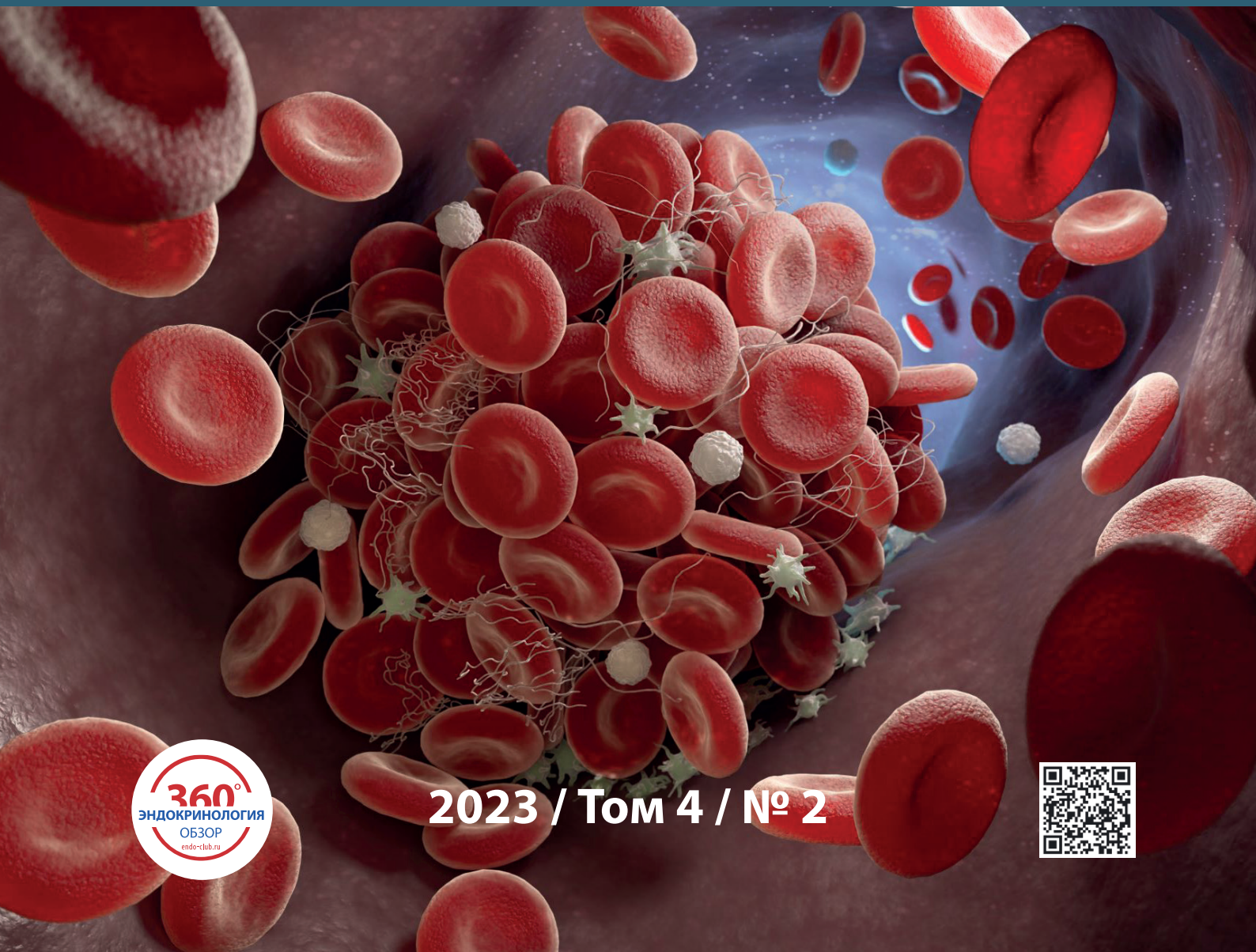
ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Кардиоэндокринология



2023 / Том 4 / № 2

Кафедре эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова исполняется 50 лет со дня основания!

50 Лет

7-8 декабря

«Достижения эндокринологии 21 века»

юбилейная конференция с международным участием

РНИМУ имени Н. И. Пирогова

Научный руководитель:

Демидова Татьяна Юльевна

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующая кафедрой эндокринологии ЛФ РНИМУ им Н. И. Пирогова

FOCUS Эндокринология
научно-практический журнал
2023 / том 4 / № 2

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Рег. номер: пи № ФС77-78860 от 04.08.2020

Периодичность: 4 раза в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: *www.elibrary.ru*

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: *http://endofocus.elpub.ru*

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции

Адрес редакции:
127247, г. Москва, ш. Дмитровское, д. 100, эт. 4, пом. I, ком. 3, оф. 2
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Издатель: ООО "Силицея-Полиграф",
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Выпускающий редактор
Рыжов Е. А.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook", ООО "Сам Полиграфист", 129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 30.06.2023
Цена свободная

©FOCUS Эндокринология

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО "МО "Стресс под контролем"; Реабилитационный центр Rehaline, ORCID: 0000-0002-7629-3773 (Москва, Россия)
Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", ORCID: 0000-0002-7936-7619 (Москва, Россия)
Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ "Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы", ORCID: 0000-0002-9944-2997 (Москва, Россия)
Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский медицинский университет непрерывного образования (Астана, Республика Казахстан)
Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, ORCID: 0000-0003-4241-2217 (Иркутск, Россия)
Воевода Михаил Иванович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины" СО РАМН, ORCID: 0000-0001-9425-413X (Новосибирск, Россия)
Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова", ORCID: 0000-0002-5189-9365 (Санкт Петербург, Россия)
Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0003-4874-7835 (Ростов-на-Дону, Россия)
Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)
Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0001-7884-2433 (Ростов-на-Дону, Россия)
Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "НМИЦ эндокринологии", ORCID: 0000-0001-6581-4521 (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс", ORCID: 0000-0003-1480-0458 (Москва, Россия)
Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0003-0425-6567 (Екатеринбург, Россия)
Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)
Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского", ORCID: 0000-0003-1397-1327 (Саратов, Россия)
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "МГУ им. М. В. Ломоносова", ORCID: 0000-0002-5670-167X (Москва, Россия)
Мкртумян Ашот Мусаелович, д-р мед. наук, проф., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, ORCID: 0000-0003-1316-5245 (Москва, Россия)
Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0001-7405-486X (Уфа, Россия)
Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова", НМИЦ "Лечебно-реабилитационный центр", ORCID: 0000-0003-1699-0881 (Москва, Россия)
Ойноткинова Ольга Шонкоровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "МГУ им. М. В. Ломоносова", ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова", ORCID: 0000-0002-9856-8643 (Москва, Россия)
Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова", ФГБОУ ДПО РМАНПО, ORCID: 0000-0002-0795-8225 (Москва, Россия)
Руяткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0002-6762-5238 (Новосибирск, Россия)
Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Тюменский ГМУ", ORCID: 0000-0001-9253-8075 (Тюмень, Россия)
Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет", ORCID: 0000-0003-2645-2729 (Нижний Новгород, Россия)
Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии", ORCID: 0000-0002-3433-0142 (Москва, Россия)
Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии", ORCID: 0000-0003-3893-9972 (Москва, Россия)

Научный редактор
Ушанова Фатима Омариевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology
Scientific and Practical journal
2023 / Vol. 4 / № 2

EDITOR-IN-CHIEF
Tatiana Yu. Demidova, D. Sci. (Med.), Prof.,
Pirogov Russian National
Research Medical University (Moscow, Russia)

Scientific peer-reviewed medical journal

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020

Periodicity: 4 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
http://endofocus.elpub.ru

Submit a manuscript:
http://endofocus.elpub.ru

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Editorial office:
Dmitrovskoe sh., 100, fl. 4, room I-3, office 2. Moscow 127247, Russia
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Publisher: Silicea-Poligraf,
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Assistant Managing Editor
Evgeny A. Ryzhov

Design, desktop publishing
Vladislava Yu. Zvezdkina

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

© FOCUS Endocrinology

EDITORIAL BOARD

Elena S. Akarachkova, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation center Rehaline, ORCID: 0000-0002-7629-3773 (Moscow, Russia)
Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0002-7936-7619 (Moscow, Russia)
Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow, ORCID: 0000-0002-9944-2997 (Moscow, Russia)
Rimma B. Bazarbekova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education (Astana, Republic of Kazakhstan)
Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000-0003-4241-2217 (Irkutsk, Russia)
Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9425-413X (Novosibirsk, Russia)
Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0002-5189-9365 (St. Petersburg, Russia)
Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-4874-7835 (Rostov-on-Don, Russia)
Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)
Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0001-7884-2433 (Rostov-on-Don, Russia)
Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center, ORCID: 0000-0001-6581-4521 (Moscow, Russia)
Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology, ORCID: 0000-0003-1480-0458 (Moscow, Russia)
Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, ORCID: 0000-0003-0425-6567 (Ekaterinburg, Russia)
Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia)
Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0003-1397-1327 (Saratov, Russia)
Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, ORCID: 0000-0002-5670-167X (Moscow, Russia)
Ashot M. Mkrtumyan, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, ORCID: 0000-0003-1316-5245 (Moscow, Russia)
Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-7405-486X (Ufa, Russia)
Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center, ORCID: 0000-0003-1699-0881 (Moscow, Russia)
Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9856-8643 (Moscow, Russia)
Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0002-0795-8225 (Moscow, Russia)
Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-6762-5238 (Novosibirsk, Russia)
Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University, ORCID: 0000-0001-9253-8075 (Tyumen, Russia)
Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0003-2645-2729 (Nizhny Novgorod, Russia)
Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre, ORCID: 0000-0002-3433-0142 (Moscow, Russia)
Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre, ORCID: 0000-0003-3893-9972 (Moscow, Russia)

Scientific Editor
Fatima O. Ushanova, C. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и "окно возможностей" для их профилактики
Демидова Т. Ю., Плахотняя В. М.
6

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Эволюция оценки состава тела: от индекса массы тела до профилирования состава организма
Киселева Е. В., Пигарова Е. А., Мокрышева Н. Г.
12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Принципы управления риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с сахарным диабетом 2 типа в перименопаузальном периоде
Ушанова Ф. О., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н.
19

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Первышин Н. А., Лебедева Е. А., Булгакова С. В., Галкин Р. А.
30

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Особенности лечения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Демидова Т. Ю., Кочина А. С.
36

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Особенности течения и осложнений острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа
Зацепина М. Н., Ушанова Ф. О., Богачева Т. Л.
42

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Послеоперационный гипотиреоз и динамика массы тела у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба
Дора С. В., Дыгун О. Д., Остроухова Е. Н., Гудиева М. Б., Волкова А. Р.
48

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Клинический случай тяжелого течения болезни Грейвса
Измайлова М. Я., Белова К. М., Торосян С. В.
53

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Сложности диагностики первичного гиперальдостеронизма
Демидова Т. Ю., Титова В. В.
59

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Роль метаболической хирургии в ремиссии сахарного диабета 2 типа у больных с ожирением
Мозгунова В. С., Семикова Г. В., Волкова А. Р., Остроухова Е. Н., Лукичев Б. Г.
69

CONTENTS

LITERATURE REVIEW
Prediabetes: a risk factor for cardiovascular diseases and a window of opportunity for their prevention
Demidova T. Yu., Plakhotnyaya V. M.
6

LITERATURE REVIEW
The evolution of body composition assessment: from body mass index to body composition profiling
Kiseleva E. V., Pigarova E. A., Mokrysheva N. G.
12

LITERATURE REVIEW
Principles of cardiovascular risk management in perimenopausal women with type 2 diabetes
Ushanova F. O., Demidova T. Yu., Korotkova T. N.
19

ORIGINAL RESEARCH
Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus
Pervyshin N. A., Lebedeva E. A., Bulgakova S. V., Galkin R. A.
30

LITERATURE REVIEW
Pecularities of treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus
Demidova T. Yu., Kochina A. S.
36

ORIGINAL RESEARCH
Features of the course and complications of acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus
Zatsepina M. N., Ushanova F. O., Bogacheva T. L.
42

ORIGINAL RESEARCH
Postoperative hypothyroidism and body weight dynamics in patients operated on for diffuse toxic goiter
Dora S. V., Dygun O. D., Ostroukhova E. N., Gudieva M. B., Volkova A. R.
48

CLINICAL CASE
A clinical case of severe Graves' disease
Izmailova M. Ya., Belova K. M., Torosyan S. V.
53

LITERATURE REVIEW
Difficulties in diagnosing primary hyperaldosteronism
Demidova T. Yu., Titova V. V.
59

LITERATURE REVIEW
Role of metabolic surgery in remission of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity
Mozgunova V. S., Semikova G. V., Volkova A. R., Ostroukhova E. N., Lukichev B. G.
69

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной номер научно-практического журнала "Focus Эндокринология", посвященный вопросам кардиоэндокринологии. Практически все заболевания эндокринной системы так или иначе ассоциированы с риском развития либо атеросклеротических заболеваний, либо сердечной недостаточности, либо с нарушениями сердечного ритма различной тяжести, определяющие продолжительность и качество жизни пациентов. Взаимосвязь эндокринных заболеваний с сердечно-сосудистой патологией, как правило, требует мультидисциплинарного подхода к лечению таких пациентов. Современные алгоритмы ведения больных с эндокринной патологией все больше фокусируются на профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Мы стали свидетелями как несколько классов сахароснижающих препаратов, первоначально разработанных для лечения пациентов с сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, продемонстрировали значимые клинические эффекты в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов, что позволило применять их значительно шире и регистрировать новые показания.

В текущем выпуске мы затронем множество чрезвычайно важных проблем, таких как ранние нарушения углеводного обмена и развитие сердечно-сосудистых заболеваний, особенности лечения пациентов пожилого возраста, принципы управления сердечно-сосудистым риском у женщин в перименопаузальном периоде. Будут представлены интересные клинические случаи, отражающие связь тиреоидной дисфункции с кардиальной патологией, особенности течения острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и другие. Вы сможете познакомиться с новостями в области оценки состава тела, основанной на профилировании организма, а также с достижениями метаболической хирургии при ожирении и сахарном диабете 2 типа. В номере уделено внимание вопросам диагностики и ведения первичного гиперальдостеронизма как частой причине артериальной гипертензии эндокринного генеза. Поделимся оригинальными исследованиями, направленными на разработку клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек и др.

Хочется думать, что представленные в номере данные по междисциплинарным аспектам ведения кардиологических заболеваний у больных с эндокринной патологией будут интересны и полезны практикующим врачам различных направлений.

Главный редактор журнала,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова

Т. Ю. Демидова

doi:10.15829/1560-4071-2023-24
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и "окно возможностей" для их профилактики

Демидова Т. Ю.[1], Плахотняя В. М.[2]

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]ООО "Поликлиника 101" (Медицинский центр Major Clinic), Москва, Россия.

Известно, что сахарный диабет предрасполагает к более быстрому развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиомиопатии. Однако патологические изменения, лежащие в их основе, начинают формироваться еще на этапе ранних нарушений углеводного обмена. На сегодняшний день известно, что по сравнению с общей популяцией лица с предиабетом более подвержены риску возникновения атеросклероза и хронической сердечной недостаточности, а также имеют повышенные показатели смертности от ССЗ и смерти от всех причин. Настоящий обзор посвящен разбору патофизиологических механизмов, которые приводят к развитию ССЗ у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Кроме того, в статье освещены вопросы профилактики развития кардиоваскулярной патологии в данной группе пациентов с акцентом на активное воздействие на основные факторы сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: предиабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, профилактика.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Плахотняя В. М. Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и "окно возможностей" для их профилактики. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):6-11. doi: 10.15829/2713-0177-2023-24. EDN OSKPXC

Prediabetes: a risk factor for cardiovascular diseases and a window of opportunity for their prevention

Demidova T. Yu.[1], Plakhotnyaya V. M.[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Major Clinic Serpukhovskaya, Moscow, Russia.

It's well known, that diabetes mellitus predisposes to more rapid development and progression of cardiovascular disease (CVD) and cardiomyopathy. However, the pathological changes underlying them begin to form much earlier — at the stage of prediabetes. Individuals with prediabetes have a higher risk of atherosclerosis and chronic heart failure, as well as increased rates of mortality from CVD and all-cause death. This review is devoted to the analysis of pathophysiological mechanisms that lead to developing CVD in patients with early prediabetes. In addition, the article highlights the issues of preventing the development of cardiovascular pathology in this group of patients with an emphasis on the active impact on the main factors of cardiovascular risk.

Keywords: prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, cardiovascular diseases, heart failure, prevention.

For citation: Demidova T. Yu., Plakhotnyaya V. M. Prediabetes: a risk factor for cardiovascular diseases and a window of opportunity for their prevention. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):6-11. doi: 10.15829/2713-0177-2023-24. EDN OSKPXC

Введение

Хорошо известно, что сахарный диабет (СД) является одной из ведущих причин развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Но в последнее время становится все более очевидно, что неблагоприятные изменения в сердечно-сосудистой системе начинают формироваться на более ранних стадиях нарушения углеводного обмена [1]. И сегодня многие ученые и профессиональные сообщества признают предиабет фактором риска (ФР) развития ССЗ и их неблагоприятного течения [2-4].

Так, по данным крупного метаанализа 2020г (N=129 исследований, n=10069955 пациентов) предиабет был

связан с увеличенным риском смерти от всех причин и от ССЗ, в частности. В общей популяции наличие ранних нарушений углеводного обмена повышало риск смерти от всех причин на 13%, ССЗ на 15%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 16% и инсульта на 14%. Было также отмечено, что нарушение толерантности к глюкозе было связано с более высоким риском неблагоприятных исходов, чем нарушение гликемии натощак (НГН). Среди пациентов с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) в анамнезе предиабет ассоциировался с еще более высокими рисками: на 36% возрастал риск смерти от всех причин, на 37% — от ССЗ и на 15% — от ИБС [5].

Более поздние исследования также подтверждают эту взаимосвязь. В своем исследовании Michel A, et al. провели сравнение частоты развития MACE (Major Adverse Cardiovascular Events — основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) среди 12691 пациентов с предиабетом и 13138 лиц с нормогликемией. Все пациенты находились под наблюдением в течение 14 лет. Результаты показали, что частота MACE в группе ранних нарушений углеводного обмена была значительно выше, чем в группе контроля (17,97% vs 11,01%, соответственно, $p<0,0001$) [6].

Важно также отметить, что было подтверждено более агрессивное течение коронарного атеросклероза на фоне предиабета. По сравнению с лицами с нормогликемией пациенты с ранними нарушениями углеводного обмена чаще имели многососудистое поражение и более высокие показатели индексов SYNTAX и Gensini, которые отражают тяжесть поражения коронарного русла [7].

Кроме того, наличие ранних нарушений углеводного обмена стоит рассматривать не только как ФР АССЗ и повышенного риска смертности, но и как возможный предиктор развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Было обнаружено, что нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка отмечается не только у лиц с СД, но и у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена, и прогрессирует по мере утяжеления дисгликемии [7]. В ряде клинических исследований также было доказано, что пациенты с предиабетом имеют более высокий риск развития ХСН, чем лица с нормогликемией [8-12]. И эта ассоциация сохранялась даже после поправки вычислений с учетом наличия нескольких других сердечно-сосудистых ФР [9]. Стоит обратить внимание, что по данным метаанализа 15 обсервационных исследований (n=9827430) повышенный риск развития ХСН был выявлен не только у пациентов с предиабетом, диагностированным при повышении глюкозы плазмы натощак (ГПН) до 6,1-6,9 ммоль/л и/или уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 6,0-6,4%, но и у лиц с ГПН 5,6-6,9 мг/дл или уровнем HbA_{1c} 5,7-6,4% (в соответствии с определением Американской диабетической ассоциации) [9]. Что может свидетельствовать о запуске патологических изменений на еще более ранних стадиях.

В связи с растущей распространенностью предиабета и его значимым влиянием на риск развития АССЗ и ХСН, изучение механизмов, лежащих в основе этой связи, и разработка мер первичной и вторичной профилактики в данной группе пациентов являются крайне актуальными вопросами современной эндокринологии.

Патофизиологические механизмы развития ССЗ у пациентов с предиабетом

Предиабет и АССЗ

Известные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития СД 2 типа, начинают формироваться еще на этапе предиабета. Инсулинорезистентность (ИР) и изменение функции β-клеток поджелудочной железы являются ключевыми факторами, ведущими к дисгликемии и её прогрессированию. Также на фоне ранних нарушений углеводного обмена можно обнаружить следующие дефекты: повышенный липолиз, повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, снижение уровней глюкагоноподобного пептида-1 и нарушение постпрандиальной супрессии секреции глюкагона α-клетками островков Лангерганса [13].

Некоторые их этих патофизиологических изменений увеличивают не только риск прогрессирования дисгликемии до диабетических показателей, но и участвуют в развитии АССЗ. Гипергликемия, ИР, неспецифическое воспаление и накопление висцеральной (в т.ч. периваскулярной) жировой ткани способствуют формированию эндотелиальной дисфункции [1, 7]. Предполагается, что нарушение функций эндотелия при предиабете развивается в первую очередь за счет увеличения уровня растворимых молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. Было показано, что в сыворотке крови пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена обнаруживаются повышенные уровни молекул клеточной адгезии-1, фактора некроза опухоли-α, P-селектина и интерлейкина-6, которые являются индикаторами эндотелиальной дисфункции и воспаления [1, 13].

Кроме того, ИР ведет к изменению обмена жиров, приводя к развитию дислипидемии [13, 14]. Известно, что для СД характерна определенная липидная триада: высокий уровень триглицеридов, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и повышенный уровень мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [14]. Последние более агрессивно проникают в сосудистую стенку из-за своих малых размеров, больше подвержены перекисному окислению, легко задерживаются в сосудистой стенке, повышают активность тромбоцитов, а также практически не выво-

дятся из кровотока [15]. У лиц с предиабетом можно обнаружить сходные изменения в липидном спектре: повышение уровня общего холестерина, ЛНП, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и значительное снижение содержания липопротеинов высокой плотности [16].

Совместно дислипидемия, гипергликемия и эндотелиальная дисфункция способствуют образованию атеросклеротических бляшек (АСБ) [13]. Нарушение функции эндотелиальных клеток сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки, в т.ч. и для богатых холестерином липопротеинов. ЛНП, липопротеины очень низкой плотности и липопротеины промежуточной плотности проникают в субэндотелиальное пространство посредством трансцитоза, где они накапливаются и подвергаются окислению [1, 17]. В свою очередь, гипергликемия способствует увеличению циркулирующих нейтрофилов и моноцитов посредством влияния на миелопоэз [1]. На фоне существующей повышенной экспрессии молекул клеточной адгезии, Р-селектина и различных хемокинов происходит инфильтрация интимы сосудов лимфоцитами, моноцитами и инициация воспалительного процесса. Попадая в субэндотелиальное пространство, моноциты созревают до макрофагов, которые захватывают окисленные ЛНП и превращаются в пенистые клетки, образуя богатое липидами ядро АСБ [17].

Как было упомянуто выше, дисгликемия у лиц с предиабетом вызывает увеличение пролиферации нейтрофилов, которые в условиях повышенного содержания глюкозы в крови начинают её активно поглощать. При гипергликемии они быстро достигают максимальной скорости гликолиза, что приводит к выработке активных форм кислорода (АФК) и развитию оксидативного стресса [1]. А свободные радикалы способны повреждать сосудистую стенку и мембраны клеток крови, ингибировать активность цитохромоксидазы. Повреждающее действие оксидативного стресса также заключается в нарушении реологических свойств крови с развитием гемостаза и тромбоза. Гиперинсулинемии и ИР, которые присутствуют уже на стадии предиабета, также воздействуют на процессы свертывания крови, способствуя развитию гиперкоагуляции, ингибированию фибринолиза и дисбалансу регуляторной системы, контролирующей ангиогенез. Эти нарушения, в свою очередь, могут приводить к развитию внутрисосудистого тромбообразования [15].

Кроме дислипидемии, предиабету часто сопутствуют и другие компоненты метаболического синдрома — висцеральное ожирение и артериальная гипертензия (АГ), которые являются хорошо известными ФР ССЗ. Хроническое неспецифическое воспаление, связанное с ожирением, ускоряет процесс формирования АСБ в сосудах. Адипоциты и активированные макрофаги жировой ткани продуцируют большое количество цитокинов и вазоактивных веществ, которые вызывают воспаление и вазоконстрикцию, влияют на активность моноцитов и макрофагов, ведут к развитию лейкоцитоза [1]. А АГ посредством различных молекулярных и гемодинамических факторов способствует формированию благоприятного фона для формирования АСБ [18]. Кроме того, предполагается, что АГ может выступать непосредственным фактором их дестабилизации наряду с воспалением [19].

Также имеются основания полагать, что наличие предиабета способствует повышению жесткости артерий, которая является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска. В исследовании, посвященном изучению этого вопроса, было показано, что пациенты с предиабетом имели более высокие показатели индекса CAVI (cardioankle vascular index), который используется для оценки артериальной жесткости, а также повышение значений индекса коронарного кальция CACS (coronary artery calcium score) и более выраженное коронарное стенозирование, чем лица с нормогликемией [7].

Открытием последних лет является выявление роли внеклеточных везикул и микроРНК в развитии атеросклероза при предиабете. Гипергликемия способствует образованию внеклеточных везикул из различных типов клеток, включая эндотелиоциты, тромбоциты и лейкоциты. Эти внеклеточные везикулы участвуют в формировании АБС посредством активации специфических белков, таких как НАДФН-оксидаза и CD36. НАДФН-оксидаза участвует в образовании АФК, а белок CD36 экспрессируется макрофагами и индуцирует их трансформацию в пенистые клетки за счет поглощения ими окисленных ЛНП. Внеклеточные везикулы также несут специфические виды микроРНК, которые способствуют развитию атеросклероза за счет усиления воспаления, ИР и липотоксичности [1].

Предиабет и ХСН

Известно, что при наличии СД развитие ХСН может быть связано не только с наличием у пациента ИБС, АГ или пороков клапанов сердца. У них возможно развитие так называемой диабетической кардиомиопатии, которая длительно течет бессимптомно, но в итоге приводит к дисфункции сердца. Основополагающими механизмами развития повреждения миокарда при СД являются ИР, глюкозо- и липотоксичность. Гипергликемия и гиперинсулинемия ведут к повреждению капилляров, миокардиальному фиброзу и гипертрофии миокарда с митохондриальной дисфункцией. А окислительный стресс и воспаление вызывают развитие сердечного фиброза и гипертрофии [20]. Дополнительное повреждающее действие связано с повышенным липолизом. Избыточная продукция свободных жирных кислот приводит к нарушению их компенсаторного окисления и к активации

неокислительных путей метаболизма с образованием соединений, оказывающих прямое липотоксическое действие на миокард [15].

Все вышеперечисленные патофизиологические механизмы имеются у пациентов уже на стадии ранних нарушений углеводного обмена, и изменения в сердце, характерные для диабетической кардиомиопатии, начинают формироваться еще на фоне предиабета. Недавно также были определены ранние процессы, запускающие повреждение миокарда на этапе предиабета — миокардиальная дисфункция и нарушение внутриклеточного метаболизма кальция. Эти патофизиологические изменения, в свою очередь, приводят к запуску двух ключевых механизмов развития сердечной недостаточности — повышению продукции АФК и увеличению активности Ca^{2+}-кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMKII) [21]. Вклад вышеперечисленных патологических путей в развитие повреждения миокарда при наличии ранних нарушений углеводного обмена был изучен на животных моделях. В исследованиях окислительный стресс, активация CaMKII и повышенная утечка кальция из саркоплазматического ретикулума приводили к апоптозу кардиомиоцитов, набуханию митохондрий и деполяризации их мембраны, снижению сократительной способности сердца и замедлению расслабления кардиомиоцитов, повышению риска развития аритмии [21].

"Окно возможностей"

Ранние нарушения углеводного обмена являются фактором повышенного риска развития кардиоваскулярной патологии, но также могут стать и своеобразным "окном возможностей" для проведения превентивных мероприятий. Скрининг и адекватное лечение предиабета могут способствовать первичной и вторичной профилактике ССЗ. Кроме того, своевременные превентивные мероприятия позволяют предотвращать прогрессирование нарушений углеводного обмена до СД 2 типа, который связан с еще большим риском развития ССЗ, чем предиабет [5].

Для своевременного выявления нарушений углеводного обмена рекомендуется проводить скрининг среди:

- взрослых любого возраста с индексом массы тела ⩾25 кг/м^2 при наличии у них дополнительных ФР (отягощенный семейный анамнез, низкая физическая активность, предиабет в анамнезе, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, АГ, дислипидемия, синдром поликистозных яичников, ССЗ);
- всех взрослых в возрасте старше 45 лет даже при отсутствии других ФР;
- в случае определения высокого риска развития СД при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC ⩾12).

В качестве скрининговых мероприятий в настоящее время предлагается измерение ГПН, проведение перорального глюкозотолерантного теста и определение уровня HbA_{1c} (при значении 6,0-6,4% — с последующим выполнением перорального глюкозотолерантного теста) [2].

При обнаружении у пациента ранних нарушений углеводного обмена необходимо тщательное обследование на наличие ССЗ, выявление дополнительных факторов повышенного сердечно-сосудистого риска для их коррекции [2-4]. Некоторые исследователи в плане проведения своевременной диагностики также предлагают проводить оценку биомаркеров сердечной недостаточности для стратификации риска, своевременного выявления нарушенной сердечной функции и назначения профилактической терапии ХСН у пациентов с предиабетом [22]. А для оценки эффективности лечения предиабета в предотвращении развития и прогрессирования ХСН необходимо проведение дальнейших исследований [9].

Для профилактики развития MACE и снижения риска смертности у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена рекомендуется проведение агрессивной модификации сердечно-сосудистых ФР [2-4, 6, 10, 11]. Как и при СД, пациентам с предиабетом должны быть рекомендованы отказ от курения, снижение массы тела, изменение характера питания и увеличение физической активности [2-4, 11].

В поддержку этой позиции приведем результаты некоторых исследовательских работ. Согласно долгосрочному наблюдению (23 года) за пациентами в исследований Da Qing Diabetes Prevention Study (n=577), активное изменение образа жизни у лиц с предиабетом в течение 6 лет достоверно снижало риск развития сердечно-сосудистой, общей смертности и прогрессирования дисгликемии до СД 2 типа на 41%, 29% и 45%, соответственно, по сравнению с группой контроля [7, 13]. Предварительные данные исследовательской группы Diabetes Prevention Program Outcome Study (DPPOS) также дают основания полагать, что восстановление нормогликемии и медикаментозное лечение сопутствующих ФР ССЗ может значительно снизить сердечно-сосудистый риск у людей с предиабетом [23].

Эффективность активного изменения образа жизни для профилактики развития СД 2 типа была доказана в ряде крупных клинических исследований. Но, к сожалению, многие пациенты не имеют достаточной мотивации и демонстрируют низкую приверженность к таким методам лечения, часто не соблюдают принципы здорового образа жизни. Поэтому применение медикаментозной стратегии профилактики СД 2 типа у лиц с предиабетом является обоснованным шагом [24]. Кроме того, некоторые исследования свидетельствуют о том, что только модификация образа жизни может оказаться неодинаково эффективна у лиц с разными нарушениями

углеводного обмена. Например, у пациентов с НГН мероприятия по изменению образа жизни снижали риск развития СД 2 типа менее значимо, чем у лиц, имеющих НГН и нарушение толерантности к глюкозе (17% vs 59%). Достичь нормогликемии натощак при неэффективности немедикаментозных методов может помочь метформин [25].

Кроме протективного эффекта в отношении прогрессирования дисгликемии метформин также может оказать пользу в профилактике развития ССЗ у пациентов с предиабетом. В исследовании DPPOS также было отмечено, что среди мужчин, получавших метформин, частота развития и выраженность коронарного атеросклероза были достоверно ниже, чем в группах плацебо или активного изменения образа жизни. Причем антиатерогенный эффект метформина в этом исследовании не зависел от демографических, антропометрических или метаболических факторов, использования статинов и от того, развился ли СД 2 типа в последующем. Такой эффект метформина может быть следствием наличия у него дополнительных кардиопротективных эффектов [7].

Таким образом, в профилактике развития СД 2 типа и ССЗ у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена основой является модификация образа жизни, однако назначение медикаментозной терапии метформином может иметь дополнительные преимущества. В связи с чем нам кажется целесообразным одновременное назначение немедикаментозных и фармакологических методов лечения предиабета для достижения оптимального результата.

Кроме того, всем пациентам с предиабетом должна быть подобрана терапия для достижения нормальных показателей цифр артериального давления и коррекции дислипидемии [2-4, 11].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день мы имеет достаточно убедительные доказательства наличия тесной патогенетической связи между предиабетом и развитием ССЗ. Большинство известных патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития атеросклеротического поражения сосудов и ХСН при СД 2 типа, начинают формироваться уже на этапе ранних нарушений углеводного обмена. Кроме того, висцеральное ожирение, АГ, дислипидемия и нарушения коагуляции, которые часто имеют пациенты с предиабетом, также способствуют увеличению сердечно-сосудистого риска. В свою очередь, скрининг и адекватное лечение предиабета являются важными составляющими первичной и вторичной профилактики ССЗ. Для своевременной диагностики и коррекции сопутствующих сердечно-сосудистых ФР весьма актуальным становится развитие эффективного междисциплинарного взаимодействия врачей. Ведь проведение профилактики развития серьезных осложнений на раннем этапе может помочь снизить заболеваемость и смертность от ССЗ большого числа пациентов.

Литература/References

1. Liang Y, Wang M, Wang C, et al. The Mechanisms of the Development of Atherosclerosis in Prediabetes. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(8):4108. doi:10.3390/ijms22084108.
2. Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). Eurasian heart journal. 2021;2:6-61. (In Russ.) Чазова И. Е., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В. и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;2:6-61. doi:10.38109/2225-1685-2021-2-6-61.
3. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(9):e722-e759. doi:10.1161/CIR.0000000000001040.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
5. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
6. Michel A, Mando R, Waheed M, et al. Prediabetes associated with an increase in major adverse cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 2021;77(18, Suppl. 2):14. doi:10.1016/S0735-1097(21)01357-7.
7. Barbarash OL, Voyevoda MI, Galstyan GR, et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. Russian Journal of Cardiology. 2019;(4):83-91. (In Russ.) Барбараш О. Л., Воевода М. И., Галстян Г. Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):83-91. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.
8. Sinha A, Ning H, Ahmad FS, et al. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: the Lifetime Risk Pooling Project. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):66. doi:10.1186/s12933-021-01265-y.
9. Cai X, Liu X, Sun L, et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2021;23(8):1746-53. doi:10.1111/dom.14388.
10. Wu Jd, Liang Dl, Xie Y. Prediabetes and risk of heart failure: the link grows stronger. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:112. doi:10.1186/s12933-021-01302-w.
11. Huang JY, Tse YK, Li HL, et al. Prediabetes Is Associated With Increased Risk of Heart Failure Among Patients With Atrial Fibrillation. Diabetes Care. 2023;46(1):190-6. doi:10.2337/dc22-1188.
12. Jackson AM, Rørth R, Liu J, et al. Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2022;24:497-509. doi:10.1002/ejhf.2403.
13. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2018;47(1):33-50. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.001.
14. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:122. doi:10.1186/s12933-018-0762-4.
15. Biryukova YeV, Morozova IA, Kapustina LA. Type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Poliklinika. 2020;5: 14-9. (in Russ.) Бирюкова Е. В., Морозова И. А., Капустина Л. А. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. Поликлиника. 2020;5:14-9.
16. Kansal S, Kamble TK. Lipid Profile in Prediabetes. J Assoc Physicians India. 2016;64(3):18-21.
17. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. MicroRNA in ischemic stroke. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova. 2018;118(32):48-56. (In Russ.) Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. и др. МикроРНК при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(32):48-56. doi:10.17116/jnevro20181183248-56.
18. Kirabo A, Harrison DG. Hypertension as a Risk Factor for Atherosclerosis. Atherosclerosis (Risks, Mechanisms, and Therapies). 2015:63-75. doi:10.1002/9781118828533.ch6.
19. Ning B, Chen Y, Wagar AB, et al. Hypertension Enhances Advanced Atherosclerosis and Induces Cardiac Death in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. The American journal of pathology. 2018;188(12):2936-47. doi:10.1016/j.ajpath.2018.08.007.

20. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2022;45(7):1670-90. doi:10.2337/dci22-0014.
21. Jaquenod De Giusti C, Palomeque J, Mattiazzi A. Ca^{2+} mishandling and mitochondrial dysfunction: a converging road to prediabetic and diabetic cardiomyopathy. Pflugers Arch. 2022;474:33-61. doi:10.1007/s00424-021-02650-y.
22. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes. JACC Heart Fail. 2021;9(3):215-23. doi:10.1016/j.jchf.2020.10.013.
23. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. Diabetes Care. 2014;37(9):2622-31. doi:10.2337/dc14-0656.
24. Ushanova FO, Demidova TYu. Prediabetes: independent disease or cardiovascular risk factor? FOCUS Endocrinology. 2020;1:27-35. (in Russ.) Ушанова Ф. О., Демидова Т. Ю. Предиабет: самостоятельное заболевание или фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний? FOCUS Эндокринология. 2020;1:27-35. doi:10.47407/ef2020.1.1.0004.
25. Beulens J, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(2_suppl):47-54. doi:10.1177/2047487319880041.

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротические бляшки, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АФК — активные формы кислорода, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НГН — нарушение гликемии натощак, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Плахотняя В. М.* — врач-эндокринолог амбулаторно-поликлинического отделения медицинского центра Major Clinic, ORCID: 0000-0003-3826-0935.

Рукопись получена 13.02.2023 **Рецензия получена** 28.03.2023
Принята к публикации 07.04.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Plakhotnyaya V. M.* ORCID: 0000-0003-3826-0935.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vplahotnyaya@gmail.com

Received: 13.02.2023 **Revision Received:** 28.03.2023 **Accepted:** 07.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-13
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Эволюция оценки состава тела: от индекса массы тела до профилирования состава организма

Киселева Е. В., Пигарова Е. А., Мокрышева Н. Г.

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия.

Ожирение в настоящее время представляет собой важную медико-социальную проблему, обусловленную ассоциированными с ним множественными состояниями, ухудшающими здоровье населения, что требует разработки точных и неинвазивных методов оценки состава тела для диагностики и мониторинга лечения данного заболевания. По прогнозу Всемирной федерации по борьбе с ожирением, к 2025г распространенность этого заболевания достигнет 21% у женщин и 18% у мужчин. Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы на предмет различных методов оценки степени ожирения, а также определения композиционного состава тела в разрезе исторических достижений и критической оценки новых технологий.

Ключевые слова: ожирение, состав тела, метаболический синдром, магнитно-резонансная томография, индекс массы тела, МРТ, ИМТ.

Для цитирования: Киселева Е. В., Пигарова Е. А., Мокрышева Н. Г. Эволюция оценки состава тела: от индекса массы тела до профилирования состава организма. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):12-18. doi: 10.15829/2713-0177-2023-13. EDN NHKQST

The evolution of body composition assessment: from body mass index to body composition profiling

Kiseleva E. V., Pigarova E. A., Mokrysheva N. G.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

Obesity is currently an important medical and social problem due to the multiple associated conditions that worsen the health of the population. Thus, there is a need for the development of accurate and non-invasive methods of body composition assessment for the purposes of diagnosing and monitoring the treatment of this disease. According to the estimates of the World Obesity Federation, by 2025 the prevalence of this disease will reach 21% in women, and 18% in men. This literature review is dedicated to the subject of various methods for assessing the degree of obesity, as well as determining the composition of the body in the context of historical achievements and a critical assessment of new technologies.

Keywords: obesity, body composition, metabolic syndrome, magnetic resonance imaging, body mass index, MRI, BMI.

For citation: Kiseleva E. V., Pigarova E. A., Mokrysheva N. G. The evolution of body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):12-18. doi: 10.15829/2713-0177-2023-13. EDN NHKQST

Введение

Оценка состава тела в настоящее время является значимым и востребованным методом и используется в клинической практике с целью диагностики и лечения ожирения у взрослых и детей, а также для изучения популяционной распространенности нарушений нутритивного статуса [1, 2].

Человеческое тело можно рассмотреть в нескольких проекциях: организменный уровень, тканевой, клеточный и молекулярный. Компонентом тканевого уровня является рассматриваемая нами в контексте метаболических нарушений жировая ткань, состоящая из адипоцитов с внеклеточной жидкостью, фибробластов, коллагеновых и эластических волокон. Важной составляющей клеточной массы тела являются клетки, которые в большей степени отвечают за метаболические процессы и, следовательно, наиболее подвержены изменчивости под влиянием питания и физических нагрузок. Здесь в первую очередь стоит упомянуть адипоциты, которые

выполняют не только функцию депо, но и способны синтезировать биологически активные вещества и способствовать возникновению системного воспаления [3]. И наконец, человеческое тело состоит из четырех компонентов молекулярного уровня: воды, белков, липидов и минеральных веществ [4]. Наибольший интерес в контексте рассмотрения метаболического здоровья представляет липидная фракция. Накоплено достаточно данных, доказывающих, что избыточное накопление жира, особенно висцерального, увеличивает риск сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [5-7]. Кроме того, большое влияние оказывает не только количество, но и распределение жировой ткани [8]. Это распределение зависит от пола, расы, генетической предрасположенности, образа жизни, характера питания. Поэтому при сравнении методов анализа состава тела важна их способность дифференцировать различные компартменты жировой ткани, а именно отделять жировые отложения (триглицериды) от воды, белков и минеральных веществ [4].

Одним из самых распространенных методов оценки жировых отложений является индекс массы тела (ИМТ), разработанный бельгийским социологом и статистиком Адольфом Кетле в 1869г. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения создана интерпретация показателей ИМТ от избыточной массы тела (при ИМТ ⩾25 и <30 кг/м^2), до ожирения и его степеней (ИМТ ⩾30 кг/м^2). Однако определение данного антропометрического параметра позволяет лишь косвенно оценить количество жировой ткани в организме, не предоставляя информацию о ее распределении [9], например, у спортсменов, у которых преобладание массы тела выражено за счет мышечной массы, а не жировой клетчатки. Также это касается таких групп пациентов, как беременные женщины, пациенты с чрезмерно развитой мускулатурой, выраженным отечным синдромом, нарушением роста и развития скелета, перенесшие ампутацию конечностей или имеющие саркопенический синдром [10].

Для уточнения характера распределения жировой ткани может быть использовано измерение окружности талии и соотношения талии и бедер, которые наиболее существенно коррелируют с метаболическими рисками. Измерение толщины подкожно-жировых складок методом калиперометрии также может быть применено для расчета объема жировой и мышечной массы, но в условиях различных патологических процессов может давать ложные результаты: это в первую очередь касается пациентов на гемодиализе, где часто встречающаяся гипергидратация может увеличивать толщину кожно-жировой складки [11].

В настоящее время диапазон более детальной оценки жировых депо достаточно широк: биоэлектрический импеданс, гидростатическая денситометрия, воздушная плетизмография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Количественная оценка распределения состава тела может использоваться для определения эффективности проводимой терапии ожирения как с использованием программ по снижению веса и физических упражнений, медикаментозной терапии, так и после бариартрических вмешательств.

Первые информативные обзоры по данному поводу в нашей стране были представлены в начале 60-х годов XX века, хотя, стоит отметить, что исследования в данной области начались задолго до того, когда стало очевидным, что высокое содержание жировой ткани в организме проявляется существенным риском для здоровья.

К настоящему времени разработано множество подходов к определению состава тела с использованием широкого спектра различных физических принципов и устройств. Цель настоящего обзора — дать краткое введение и сравнительные характеристики наиболее часто используемых методов анализа состава тела и особенностей их применения в клинической практике, а также представить вниманию методы томографической визуализации, такие как КТ и МРТ, которые успешно могут применяться для локальных измерений *in vivo* различных жировых отложений и жировой инфильтрации в органах [3]. Это особенно актуально в контексте изучения феномена эктопического накопления жира, способного к реализации паракринных эффектов [8].

Биоимпедансный анализ

Биоимпедансный анализ активно используется в качестве метода оценки композиционного состава тела. Повсеместное его распространение связано с имеющимися преимуществами, включая низкую стоимость, портативность прибора и простоту измерения по сравнению с другими методиками [12].

Метод основан на измерении импеданса — электрического сопротивления тканей, возникающего при прохождении через них переменного тока. Различное морфофункциональное строение тканей определяет их различную проводимость, таким образом, анализ проводится на основании оценки количества жидкости в организме с помощью физических и эмпирических моделей [13]. Для этого используются две пары электродов в цепи "рука — туловище — нога" с применением тока постоянной частоты и малой мощности. В зависимости от вида анализатора исследование может проводиться как в вертикальном, так и в горизонтальном положении, что расширяет возможность его применения для лежачих пациентов. Это быстрая и простая технология, с помощью которой можно оценить количество жировой и тощей массы, внутри- и вне-

клеточной жидкости, распространенность отеков, ИМТ, индивидуальное значение идеального веса [14]. В дополнение к измерению активного и реактивного сопротивления биоимпедансный анализ также может обеспечить оценку фазового угла — арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений для некоторой частоты тока. Значение фазового угла характеризует емкостные свойства клеточных мембран. Известно, что фазовый угол уменьшается с возрастом и увеличивается с ростом безжировой массы у мужчин и женщин [15]. Низкий фазовый угол связан с увеличением риска смерти для пациентов старше 65 лет [16].

Метод позволяет проводить анализ и динамический контроль за состоянием жировой, мышечной массы, общей воды в организме, косвенно оценивать риск развития метаболических осложнений.

Может применяться у пациентов на гемодиализе для оценки "сухого веса", часто используется для обследования детей и подростков с ожирением [2, 17], а также в спортивной практике [18]. С помощью применения технологии полисегментарной мультичастотной биоимпедансометрии возможна оценка водного баланса организма пациента с учетом гидратации вне- и внутриклеточных пространств. Несмотря на все преимущества метода, он все еще не является эталонным из-за ошибок, связанных с недавней физической нагрузкой пациента, его нутритивным статусом, особенностями в длине конечностей, расположением электродов [3, 14].

Гидростатическая денситометрия и плетизмография с вытеснением воздуха

Гидростатическая денситометрия (метод подводного взвешивания) основана на различиях плотности жировой и мышечной ткани (плотность липидов меньше) с коррекцией на остаточный объем легких. С помощью рада формул после взвешивания пациента и оценки остаточного объема легких вычисляется плотность тела и процентное содержание жира в организме. Метод ограничен в применении и не может быть использован в рутинной клинической практике в связи с его техническими сложностями: длительность исследования около 1 часа, дискомфорт для пациента — необходимость погружения в воду [19].

Существует и другой метод физического измерения — воздушная плетизмография. Объем тела оценивается как объем воздуха в пустой камере минус объем воздуха в камере после того, как в нее помещается человек. Исследуемого помещают в закрытую камеру, и, измеряя объем камеры, можно определить объем вытесненного воздуха по изменению давления воздуха. Время измерения составляет 5-8 мин [20]. Метод позволяет измерить общую плотность тела, общее количество жира в организме, но не его распределение. Он также требует специального оснащения и обученного персонала, поскольку измерение жировой массы проводится в воздушной камере, что также затрудняет его повсеместное применение [20].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA)

С помощью DXA стало возможным определить индекс жировой и безжировой массы, индекс аппендикулярной тощей массы, соотношение жира туловище/конечности, а также минеральную костную плотность (что позволяет активно использовать метод для оценки возрастных изменений костной ткани и диагностики остеопороза). Принцип DXA заключается в особенностях взаимодействия рентгеновских лучей с различными тканями (костной, жировой и др.) и зависит от их физико-химических свойств. Ослабление выходящего потока определяется толщиной, плотностью и химическим составом исследуемой области, и поддается измерению [19, 20].

В ряде работ разрабатывались референсные значения состава тела, критерии диагностики ожирения с применением индекса жировой массы на основе результатов, полученных в ходе проведения рентгеновской абсорбциометрии, позволяющие диагностировать и классифицировать ожирение, аналогично стандартным антропометрическим методикам [21]. Возможной стала и диагностика саркопении на основании определения индекса аппендикулярной тощей массы, который снижается у пожилых людей, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [22]. Метод является достаточно комфортным для пациента, т.к. выполняется за несколько минут и позволяет получить результаты в течение короткого периода времени после проведения. Но несмотря на все преимущества, не стоит забывать о наличии рентгеновского излучения во время исследования, что значительно ограничивает частоту его применения у одного и того же пациента, а значит препятствует частому динамическому наблюдению. Аппараты для его проведения не всегда позволяют выдержать большие весовые категории и при этом имеют достаточно высокую стоимость.

Ультразвуковое исследование

С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) можно оценить количество подкожной жировой ткани (ПЖТ) или висцеральной жировой ткани (ВЖТ), а также массу скелетных мышц. Проводят измерение расстояния между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямых мышц живота на уровне 5 см ниже мечевидного отростка с последующей оценкой толщины ВЖТ и ПЖК, определяемой на этом же уровне, а также соотношение ВЖТ/ПЖТ. Было показано, что объем ВЖТ и ПЖТ, полученный с помощью УЗИ, коррелирует с данным КТ

и МРТ, а также с показателями нарушения углеводного и липидного обмена у больных с метаболическим синдромом [23].

Измерение массы скелетных мышц особенно важно при обследовании пожилых пациентов с саркопенией или тяжелых больных, потеря мышечной массы у которых происходит стремительно и может влиять на прогноз. Наиболее часто при УЗИ используется измерение толщины четырехглавой мышцы. В исследованиях было показано, что данный параметр может быть вспомогательным при оценке тяжести состояния пациента во время пребывания в отделении интенсивной терапии и служить показателем эффективности нутритивной поддержки и реабилитационных мероприятий [24].

Стоит отметить, что золотым стандартом измерения мышечной ткани является DXA, КТ или МРТ, однако их применение сильно ограничено ввиду высокой стоимости или недоступности, что требует альтернативного, более простого метода, которым и является УЗИ.

КТ

Визуализирующие методы, такие как КТ и МРТ, заслуживают признания их "золотым стандартом" для расширенного анализа состава тела человека, в частности, для количественного определения компартментов жировой ткани и мышц.

Метод КТ основан на вычислении коэффициента ослабления или затухания рентгеновского излучения, проходящего через тело пациента. С целью определения объема ПЖТ или ВЖТ обычно достаточно срезов на уровне поясничного отдела позвоночника, преимущественно L1-L3, поскольку именно в этой области распределение жировой ткани коррелирует с ее распределением во всем организме [20]. Кроме того, это важно с точки зрения минимизации лучевой нагрузки на пациента. Одним из преимуществ метода является его высокая доступность и частое использование для оценки степени прогрессирования некоторых заболеваний. В таких случаях применение КТ в совокупности с анализом объема мышечной и жировой тканей может быть полезно при обследовании пациентов с циррозом печени, различными видами рака или находящихся в критическом состоянии, объем мышечной и жировой тканей у которых может оказывать влияние на исходы [25].

МРТ

Высокая степень визуализации мягких тканей на магнитно-резонансных изображениях, в сочетании с доступностью метода и отсутствием ионизирующего излучения, делает МРТ предпочтительным методом выбора.

Поскольку водород входит в состав многих тканей организма, и его единственный протон обладает высоким магнитным моментом, это позволяет использовать магнитное поле, создающееся вокруг тела человека во время МРТ [26]. Полученные изображения помогают надежно отделить подкожно-жировую клетчатку от висцерального жира, обеспечить количественное измерение объема жировой ткани и даже определить количество жира в паренхиматозных органах [27].

Оригинальной в этом плане является МРТ, основанная на методе Диксона, который позволяет проводить разделение сигналов от разных тканей по их различиям в химических сдвигах [28]. Например, оценить небольшое количество висцерального жира, выявить любые жировые изменения в очаге поражения, а также отдифференцировать макроскопический жир от внутриклеточного [29]. Это особенно важно для пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, когда обнаружение какого-либо нового очага в период наблюдения всегда вызывает подозрения на предмет метастатического процесса и влияет на клиническое решение. Метастатические очаги паренхиматозных органов могут имитировать диффузные жировые изменения на ультразвуковых изображениях и компьютерных томограммах. Кроме того, очаговый стеатоз печени, который часто развивается у пациентов на длительной химиотерапии, или доброкачественные образования печени (такие как аденома), могут имитировать опухоль [30]. Основываясь на данных о содержании внутриклеточного жира в клетках аденомы, в 35-77% случаев при МРТ можно предотвратить диагностические ошибки [31] и отличить жир от опухолевой ткани.

При регистрации изображений по методу Диксона возможно построить карты фракции жира, вычисляя относительное содержание жира, обозначаемое как FF (англ. fat fraction), которое рассчитывается по формуле: исходящий сигнал от протонов жира (SFat), разделенный на сумму сигналов протонов жира и воды (SH20): Fat Fraction (FF) = (SFat) / (SH20 + SFat).

Параметр FF можно использовать как количественный показатель биологических и патологических процессов.

Любой анализ состава тела с помощью МРТ можно разделить на три основных этапа: получение изображения, его сегментация и количественная оценка тканей. Каждый этап является чрезвычайно важным и может повлиять на итоговый результат. При построении магнитно-резонансного изображения объективно сложно определить физические свойства тканей отображаемого объекта по значению его интенсивности (в отличие от КТ, где используется оценка по шкале Хаунсфилда) [32]. В таком случае интерпретация изображений должна основываться исключительно на визуальном уровне: в этом помогают T1 и T2-взвешенные изображения. Жировая ткань хо-

рошо дифференцируется на T1-взвешенных изображениях, поскольку она дает яркий сигнал высокой интенсивности, в отличие от окружающих тканей, а "свободная жидкость" проявляется как темное изображение. На T2-взвешенных изображениях жир также дает гиперинтенсивный сигнал, однако выглядит темнее, чем на T1.

Дискуссионным является вопрос стандартизации протоколов анатомического расположения срезов для измерения жировой клетчатки, которая бы давала достоверную информацию о распределении жировой ткани. Несколько исследований продемонстрировали, что измерение площади сечения подкожной жировой клетчатки в одном срезе, проведенном на уровне L3-L4, наиболее коррелирует с подкожной клетчаткой всего тела. Наиболее точно отражают количество абдоминальной жировой ткани срезы, проведенные на уровне 5-10 см выше L4-L5, либо на уровне T12-L1 [33, 34]. Поскольку ВЖТ обнаруживается преимущественно в нижней трети живота, где кишечник и органы малого таза не имеют сильной асимметрии, получить достоверные данные о количестве висцерального жира можно без вовлечения в исследование верхних отделов брюшной полости, которые составляют лишь небольшую часть этого жира [35].

В литературе имеется достаточно данных, позволяющих утверждать, что измерение объема и массы жировой ткани по данным МРТ коррелирует с традиционными и наиболее распространенными методами. Вместе с ростом массы тела увеличивается ИМТ и окружность талии, что свидетельствует о нарастании массы ВЖТ, сопоставимой с объемом висцерального жира, определяемого методом МРТ. Этот факт нельзя оставлять без внимания, поскольку существенные метаболические нарушения происходят уже на этапе перехода нормальной массы тела в избыточную, что делает это состояние патологическим и требует реагирования для предотвращения возникновения ожирения и связанных с ним проблем [36].

Показано, что при оценке антропометрических показателей у пациентов с использованием ИМТ в сравнении с данными, полученными в результате магнитно-резонансного сканирования, к группе ожирения можно отнести только пациентов с крайне выраженными количественными показателями абдоминальной жировой ткани. Тогда как выполнение МРТ на уровне поясничного отдела позвоночника позволяет дополнительно выявить пациентов с признаками ожирения по увеличению площади ВЖТ, даже если они имели нормальные показатели ИМТ [37]. При исследовании влияния медикаментозного лечения ожирения на количество ВЖТ, на основании МРТ было диагностировано висцеральное ожирение у пациента с нормальной окружностью талии [38]. Ludescher B, et al. сравнивали общее распределение жира в организме по данным МРТ с полученными антропометрическими показателями. В исследование было включено 68 добровольцев, у которых с помощью МРТ определяли общий объем жировой ткани, объем подкожно-жировой клетчатки и объем висцерального жира, а также расстояние от апоневроза прямой мышцы живота до края брюшной аорты. Из рутинных методик применялись расчет ИМТ, окружности талии, толщина подкожно-жировой складки, биоимпедансометрия. В целом результаты измерения общего содержания жира в организме и толщины подкожно-жировой клетчатки коррелировали друг с другом по результатам всех исследований. Авторы сделали вывод, что в случае, когда необходимо исследовать объем висцерального жира, который увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, визуализирующие методы, такие как МРТ, не могут быть заменены более простыми [39].

Перспективы развития магнитно-резонансных технологий

Для расширения возможностей при обследовании людей с ожирением создается потребность и в упрощении обработки полученных данных. Полностью ручной анализ изображений, которые охватывают большую часть человеческого тела, требует чрезвычайно много времени и ресурсов, что становится возможным только при проведении серьезных и больших исследований. Однако данная область не стоит на месте и работы по внедрению автоматизированных методов оценки объемов жировой и мышечной ткани постепенно появляются. Возможность использования высокоавтоматизированного метода анализа в большом популяционном исследовании была продемонстрирована West J, et al.: обследовано 3 тыс. пациентов на предмет количественного определения объема ВЖТ и абдоминальной подкожно-жировой клетчатки [40]. Это не может не свидетельствовать о больших перспективах в отношении развития этой визуализирующей методики и поэтому требует наиболее тщательной разработки технологий. В связи с этим были также предложены другие модификации методики, такие как количественный магнитный резонанс и совмещение с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ). Система количественного магнитного резонанса (the quantitative magnetic resonance — QMR) является одним из новейших способов определения состава тела, который уже давно используется в исследованиях на животных [14]. Используя различные последовательности импульсов, система количественного магнитного резонанса обеспечивает оценку массы жировой ткани, мышечной ткани, свободной воды и общего количества воды в организме при минимальном их изменении. Однако, поскольку метод является новым и дорогостоящим,

безусловно, требуется проведение дальнейших исследований [41, 42].

ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ

При проведении ПЭТ используется индикатор (чаще 18F-фтордезоксиглюкоза), который вводится в организм и накапливается в тканях с высоким метаболизмом глюкозы. Проникновение индикатора происходит по физиологическому механизму обмена глюкозы. Накопление препарата можно отследить при ПЭТ-сканировании, отдельно или в сочетании с КТ. Поскольку ПЭТ-сканирование используется для выявления очагов повышенной метаболической активности, эта технология может быть применена для обнаружения депо бурой жировой ткани (БЖТ). Хотя распространённость БЖТ у людей оценивается как очень низкая, некоторые исследования выявили обратную связь между содержанием БЖТ и ИМТ у детей и взрослых [43, 44]. Таким образом, есть мнение, что увеличение количества БЖТ связано с меньшей степенью ожирения и более благоприятным метаболическим профилем. Это порождает большой интерес к разработке способов активации БЖТ и трансформации белой жировой ткани в бурую [45].

Недостатком использования ПЭТ/КТ, наряду с высокой стоимостью, является рентгеновское излучение. Кроме того, при использовании ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой обнаружение БЖТ возможно путем оценки ее плотности и метаболической активности, при этом получение остальных характеристик ткани невозможно. В качестве альтернативы была предложена ПЭТ/МРТ, не предполагающая лучевой нагрузки, дающая многопараметрическую характеристику жира с помощью специальных последовательностей МРТ и позволяющая проводить повторные измерения. Благодаря магнитно-резонансной визуализации возможно подтвердить наличие и размеры БЖТ в интересуемой области на основании данных о более высоком содержании воды в ней [43]. Таким образом, гибрид ПЭТ/МРТ может представлять собой идеальный инструмент для оценки БЖТ [46].

Заключение

Возникшая эпидемия ожирения и связанных с ним патологий требует разработки наиболее точных и неинвазивных методов определения состава тела. Измерение количества и изменений массы жировой ткани чрезвычайно важно для анализа механизмов, приводящих к метаболическому дисбалансу, а также оценки эффективности проводимого лечения. Самые простые и рутинные антропометрические параметры (ИМТ, окружность талии) не позволяют диагностировать висцеральное ожирение и не могут давать достоверную информацию о нутритивном статусе отдельных групп пациентов. МРТ, в свою очередь, является "золотым стандартом" в оценке количества жировой ткани и позволяет выделить категорию пациентов с висцеральным ожирением там, где другие методы бессильны. Кроме того, МРТ дает доступ к точному и прямому измерению эктопического жира (например, жировых отложений в печени) или диффузной инфильтрации в мышцах, а также расположения и размеров БЖТ. Внедрение в широкую клиническую практику данного метода является наиболее перспективным этапом развития диагностики ожирения и требует усовершенствования протоколов обследования пациента с избыточной массой тела, определения оптимального уровня и количества срезов, развития высокоавтоматизированных программ анализа изображений.

Литература/References

1. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. Consilium Medicum. 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
2. Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines "Obesity in children". Problems of Endocrinology. 2021;67(5):67-83. (in Russ.) Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Болотова Н. В. и др. Клинические рекомендации "Ожирение у детей". Проблемы эндокринологии. 2021;67(5):67-83. doi:10.14341/probl12802.
3. Maximus PS, Al Achkar Z, Hamid PF, et al. Adipocytokines: Are they the Theory of Everything? Cytokine. 2020;133:155144. doi:10.1016/j.cyto.2020.155144.
4. Borga M, West J, Bell JD, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. J Investig Med. 2018;66(5):1-9. doi:10.1136/jim-2018-000722.
5. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. Obesity (Silver Spring). 2013;21(9):E439-47. doi:10.1002/oby.20135.
6. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1:15080. doi:10.1038/nrdp.2015.80.
7. Stanford KI, Goodyear LJ. Muscle-Adipose Tissue Cross Talk. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(8):a029801. doi:10.1101/cshperspect.a029801.
8. Bluher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev. 2020;41(3):bnaa004. doi:10.1210/endrev/bnaa004.
9. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, et al. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. QJM. 2003;96:441-7.
10. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
11. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBPG guideline on nutrition. Nephrol Dial Transplant. 2007;22 Suppl 2:ii45-87. doi:10.1093/ndt/gfm020.
12. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8(3):311-7. doi:10.1097/01.mco.0000165011.69943.39.
13. Gaivoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gaivoronskiy IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometry as a method of the component bodystructure assessment (review). Vestnik SPbSU. Medicine. 2017;12(4):365-84. (In Russ.) Гайворонский И. В., Ничипорук Г. И., Гайворонский И. Н., Ничипорук, Н. Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017;12(4):365-84. doi:10.21638/11701/spbu11.2017.406.
14. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(5):310-4. doi:10.1097/MED.0000000000000360.
15. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, et al. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. Am J Clin Nutr. 2016;103(3):712-6. doi:10.3945/ajcn.115.116772.
16. Genton L, Herrmann FR, Spörri A, Graf CE. Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices. Clin Nutr. 2018;37(3):1066-9. doi:10.1016/j.clnu.2017.03.023.

17. Kurlykin AV, Konstantinova AN, Yakimenko VA, Ovsyannikov YuG. Bioimpedance Analysis as Part of Pre-Surgery Examination in Pediatric Hematology: Literature Review. Hematology. 2016;5(122):36-9. (In Russ.) Курлыкин А. В., Константинова А. Н., Якименко В. А., Овсянников Ю. Г. Биоимпедансометрия в комплексе предоперационного обследования в детской гематологии (обзор литературы). Доктор.Ру. Гематология. 2016;5(122):36-9.
18. Campa F, Toselli S, Mazzilli M, et al. Assessment of Body Composition in Athletes: A Narrative Review of Available Methods with Special Reference to Quantitative and Qualitative Bioimpedance Analysis. Nutrients. 2021;13(5):1620. doi:10.3390/nu13051620.
19. Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. Technologies and methods of human body composition assessment. Moscow: Nauka, 2006. p. 81-4. (In Russ.) Мартиросов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006, с. 81-4.
20. Kuriyan R. Body composition techniques. Indian J Med Res. 2018;148(5):648-58. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1777_18.
21. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PLoS One. 2009;4(9):e7038. doi:10.1371/journal.pone.0007038.
22. Misnikova IV, Kovaleva YuA, Klimina NA, Polyakova EYu. Assessment of muscle and fat mass in type 2 diabetes mellitus patients by dual-energy X-ray absorptiometry. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(3):222-32. (In Russ.) Мисникова И. В., Ковалева Ю. А., Климина Н. А., Полякова Е. Ю. Оценка мышечной и жировой массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):222-32. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-3-222-232.
23. Suslyaeva NM, Zavadovskaya VD, Zavyalova NG, et al. Ultrasound evaluation of visceral obesity. Russian Electronic Journal of Radiology. 2014;(4):53-9. (In Russ.) Сусляева Н. М., Завадовская В. Д., Шульга О. С. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике висцерального ожирения. Russian Electronic Journal of Radiology. 2014;(4):53-9.
24. Gruther W, Benesch T, Zorn C, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. J Rehabil Med. 2008;40(3):185-9. doi:10.2340/16501977-0139.
25. Paris MT. Body Composition Analysis of Computed Tomography Scans in Clinical Populations: The Role of Deep Learning. Lifestyle Genom. 2020;13(1):28-31. doi:10.1159/000503996.
26. Westbrook C, Kaut Roth C, Talbot J. MRI in practice. Moscow: BINOM. Knowledge laboratory, 2015. p. 37-8. (In Russ.) Уэстбрук К., Каут Рот К., Тэлбот Д. Магнитно-резонансная томография: практическое руководство; пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. с. 37-8.
27. Middleton MS, Haufe W, Hooker J, et al. Quantifying Abdominal Adipose Tissue and Thigh Muscle Volume and Hepatic Proton Density Fat Fraction: Repeatability and Accuracy of an MR Imaging-based, Semiautomated Analysis Method. Radiology. 2017;283(2):438-49.
28. Bray TJ, Chouhan MD, Punwani S, et al. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology. Br J Radiol. 2018;91:20170344.
29. Unal E, Karaosmanoğlu AD, Akata D, et al. Invisible fat on CT: making it visible by MRI. Diagn Interv Radiol. 2016;22(2):133-40. doi:10.5152/dir.2015.15286.
30. Robinson PJ. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. Eur Radiol. 2009;19:1752-62.
31. Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, et al. Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 1995;165:303-8.
32. Borga M. MRI adipose tissue and muscle composition analysis-a review of automation techniques. Br J Radiol. 2018;91(1089):20180252. doi:10.1259/bjr.20180252.
33. Shen W, Punyanitya M, Chen J, et al. Visceral adipose tissue: relationships between single slice areas at different locations and obesity-related health. Int J Obes (Lond). 2007;31:763-9.
34. Irlbeck T, Massaro Jm, Bamberg F, et al. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. Int J Obes (Lond). 2010;34:781-7.
35. Linder N, Solty K, Hartmann A, et al. Half-body MRI volumetry of abdominal adipose tissue in patients with obesity. BMC Med Imaging. 2019;19(1):80. doi:10.1186/s12880-019-0383-8.
36. Markova TN, Kichigin VA, Diomidova VN, et al. Evaluation of adipose tissue mass with anthropometric and visualization methods; its relation to the components of the metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2013;10(2):23-7. (In Russ.) Маркова Т. Н., Кичигин В. А., Диомидова В. Н. и др. Оценка объема жировой ткани антропометрическими и лучевыми методами и его связь с компонентами метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2013;10(2):23-7. doi:10.14341/2071-8713-4820.
37. Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, et al. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(3):113-9. (In Russ.) Коков А. Н., Брель Н. К., Масенко В. Л. и др. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(3):113-9. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119.
38. Romantsova TI, Poluboyarinova IV, Roik OV. Dynamics of adipose tissue changes measured by MRI in obese patients during Reduxin treatment. Obesity and metabolism. 2012;9(4):39-43. (In Russ.) Романцова Т. И., Полубояринова И. В., Роик О. В. Динамика состояния жировой ткани по данным МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином. Ожирение и метаболизм. 2012;9(4):39-43. doi:10.14341/2071-8713-5128.
39. Ludescher B, Machann J, Eschweiler GW, et al. Correlation of fat distribution in whole body MRI with generally used anthropometric data. Invest Radiol. 2009;44:712-9.
40. West J, Dahlqvist Leinhard O, Romu T, et al. Feasibility of MR-Based Body Composition Analysis in Large Scale Population Studies. PLoS One. 2016;11(9):e0163332. doi:10.1371/journal.pone.0163332.
41. Muller MJ, Enderle J, Pourhassan M, et al. Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited. Am J Clin Nutr. 2015;102:807-19.
42. Napolitano A, Miller SR, Murgatroyd PR, et al. Validation of a quantitative magnetic resonance method for measuring human body composition. Obesity (Silver Spring). 2008;16(1):191-8. doi:10.1038/oby.2007.29.
43. Franz D, Karampinos DC, Rummeny EJ, et al. Discrimination between brown and white adipose tissue using a 2-point Dixon water-fat separation method in simultaneous PET/MRI. Nucl Med. 2015;56:1742-7.
44. Sun L, Yan J, Sun L, et al. A synopsis of brown adipose tissue imaging modalities for clinical research. Diabetes Metab. 2017;43(5):401-10. doi:10.1016/j.diabet.2017.03.008.
45. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(1):24-36. doi:10.1038/nrendo.2013.204.
46. Gariani K, Gariani J, Amzalag G, et al. Hybrid PET/MRI as a tool to detect brown adipose tissue: Proof of principle. Obes Res Clin Pract. 2015;9(6):613-7. doi:10.1016/j.orcp.2015.05.004.

БЖТ — бурая жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry), FF — Fat Fraction.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена в рамках темы госзадания "Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик" АААА-А20-120011790162-0.

Киселева Е. В.* — клинический ординатор, ORCID: 0000-0003-4811-9193, Пигарова Е. А. — д.м.н., директор Института высшего и дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-6539-466X, Мокрышева Н. Г. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-9717-9742.

Рукопись получена 27.01.2023 **Рецензия получена** 26.03.2023
Принята к публикации 20.04.2023

Relationships and Activities. The work was carried out as part of the study "Central and peripheral pathophysiological mechanisms of development of adipose tissue diseases, taking into account clinical and hormonal characteristics" AAAA-A20-120011790162-0.

Kiseleva E. V.* ORCID: 0000-0003-4811-9193, Pigarova E. A. ORCID: 0000-0001-6539-466X, Mokrysheva N. G. ORCID: 0000-0002-9717-9742.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kiseleva.ewe@mail.ru

Received: 27.01.2023 **Revision Received:** 26.03.2023 **Accepted:** 20.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-22
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Принципы управления риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с сахарным диабетом 2 типа в перименопаузальном периоде

Ушанова Ф. О.[1], Демидова Т. Ю.[1], Короткова Т. Н.[2]

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД). Установлено, что период менопаузы, связанный с увеличением возраста и изменением метаболического фона, повышает риски развития ССЗ у женщин с СД. Несмотря на предварительные ожидания, терапия гормональными препаратами, содержащими эстроген, в настоящее время не рекомендована с целью первичной профилактики ССЗ при отсутствии специфических показаний. Терапия эстрогенсодержащими препаратами может быть рекомендована в данной группе для минимизации симптомов менопаузального синдрома. При этом риск неблагоприятных событий, связанных с применением менопаузальной гормональной терапии, можно оценить с помощью расчетных методов определения сердечно-сосудистого риска и риска рака молочной железы с использованием специфических калькуляторов, особенно в группе женщин с СД 2 типа.

Основные принципы управления сердечно-сосудистыми рисками по-прежнему сосредоточены на модификации образа жизни и достижении целевых уровней таких параметров, как уровень липидов, гликемия и артериальное давление. Использование фармакологической терапии, направленной на основные факторы риска, в т.ч. некоторых сахароснижающих препаратов с плейотропным действием, может обеспечить дополнительные возможности для профилактики ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, менопауза, менопаузальный переход, кардиоваскулярный риск, перименопауза.

Для цитирования: Ушанова Ф. О., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н. Принципы управления риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с сахарным диабетом 2 типа в перименопаузальном периоде. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):19-29. doi: 10.15829/2713-0177-2023-22. EDN OJWOOW

Principles of cardiovascular risk management in perimenopausal women with type 2 diabetes

Ushanova F. O.[1], Demidova T. Yu.[1], Korotkova T. N.[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia.

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with diabetes mellitus. It has been established that the period of menopause, associated with an increase in age and a change in the metabolic background, increases the risk of developing cardiovascular diseases in women with diabetes mellitus. Despite tentative expectations, a number of studies have shown conflicting evidence regarding the beneficial effects of menopausal hormone therapy on CV risk markers in diabetes mellitus. In this connection, therapy with hormonal preparations containing estrogen is currently not recommended for the prevention of cardiovascular diseases in the absence of specific indications. At the same time, estrogen therapy can be used in this group to minimize menopausal symptoms. At the same time, the risk of adverse events associated with the use of menopausal hormone therapy can be estimated using calculation methods for determining cardiovascular risk and breast cancer risk using specific calculators, especially in the group of women with type 2 diabetes.

The main principles of cardiovascular risk management continue to focus on lifestyle modification and achieving target levels of cardiovascular risk parameters such as lipid levels, glycemia, and blood pressure. The use of pharmacological therapy to address these risk factors, especially some pleiotropic antihyperglycemic drugs, may provide additional options for the prevention of cardiovascular disease.

Keywords: cardiovascular diseases, diabetes, menopause, menopausal transition, cardiovascular risk, perimenopause.

For citation: Ushanova F. O., Demidova T. Yu., Korotkova T. N. Principles of cardiovascular risk management in perimenopausal women with type 2 diabetes. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):19-29. doi: 10.15829/2713-0177-2023-22. EDN OJWOOW

Введение

Перименопаузальный переход и постменопауза для женщин представляют собой периоды повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышение сердечно-сосудистого риска (ССР) частично объясняется увеличением возраста, самостоятельно ассоциированного с повышением артериального давления (АД) и увеличением риска развития углеводных нарушений. Помимо этого, период менопаузального перехода может характеризоваться воздействием некоторых более специфических факторов риска (ФР) [1]. Гормональные изменения, в первую очередь снижение уровня эстрогенов в период менопаузы, опосредовано приводят к перераспределению жировой ткани, метаболическим, гемодинамическим и провоспалительным изменениям, а также оказывают прямые эффекты на артериальную стенку. Известно, что уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) резко повышается за год до наступления менопаузы и сохраняется на таком уровне в течение года после последней менструации. При этом стоит отметить, что по некоторым данным гормональная терапия препаратами, содержащими эстроген, несмотря на исходные ожидания, не минимизирует риск сердечно-сосудистых событий в данном группе женщин [2, 3]. Имеющиеся на сегодняшний день противоречивые данные свидетельствуют о том, что терапия препаратами эстрогена у женщин с сахарным диабетом (СД) 2 типа может быть достаточно эффективна для облегчения симптомов менопаузы, в то время как в отношении профилактики хронических заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых, данные препараты не имеют значимых преимуществ [4].

В данном обзоре описаны основные метаболические изменения, происходящие у женщин в период менопаузального перехода, которые могут быть связаны с увеличением риска ССЗ. Представлены основные исследования, изучающие влияние менопаузальной гормональной терапии на исходы ССЗ и промежуточные маркеры атеросклеротических изменений, включая кальцификацию коронарных артерий и толщину интимы сонных артерий. Рассмотрены механизмы оценки риска, которые могут быть использованы для принятия решений относительно приёма гормональных препаратов женщинами с СД 2 типа в постменопаузе. При оценке учитывается в первую очередь влияние на риск развития рака молочной железы, а также тромбоэмболических осложнений. Резюмированы рекомендации по целевым показателям основных параметров метаболического риска и преференциям в отношении конкретных сахароснижающих средств с кардиопротективными свойствами.

Менопаузальный переход и ФР ССЗ

Менопауза определяется как последняя самостоятельная менструация, устанавливается обычно ретроспективно после 12 последовательных мес. отсутствия менструаций (аменореи) [5]. Естественная менопауза характеризуется прекращением менструальных циклов вследствие самостоятельной потери фолликулярной активности яичников [5, 6].

В 2001г впервые была разработана, а затем в 2011г пересмотрена и модифицирована клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW, и STRAW+10, соответственно) [7]. На протяжении нескольких лет, предшествующих менопаузе, менструальный цикл обычно становится более вариабельным, уровень эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона могут еще оставаться в норме, отмечается тенденция к снижению ингибина В и антимюллерова гормона. Данный период в жизни женщины называют "менопаузальным переходом". На этом этапе на фоне нерегулярного менструального цикла могут начать проявляться вазомоторные, урогенитальные и психологические симптомы недостатка эстрогенов.

Менопаузальный переход у женщин является естественной частью биологического старения и может длиться разный период времени, а его начало в среднем приходится на возраст от 45 до 55 лет. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% доверительный интервал: 48,3-49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от региона проживания женщин, в нашей стране он колеблется от 49 до 51 года [8, 9]. Но в течение последних десятилетий появляются данные об изменении возраста естественного прекращения менструации. Так, по данным одной из работ, среди корейских женщин возраст менопаузы неуклонно увеличивался в течение последней половины столетия, что, вероятно, связано как с повышением уровня жизни, так и с увеличением продолжительности жизни в целом [10]. Из 12761 участниц, которые испытали естественную менопаузу в рамках Национального обследования здоровья и питания Кореи (KNHANES), возраст на момент последней

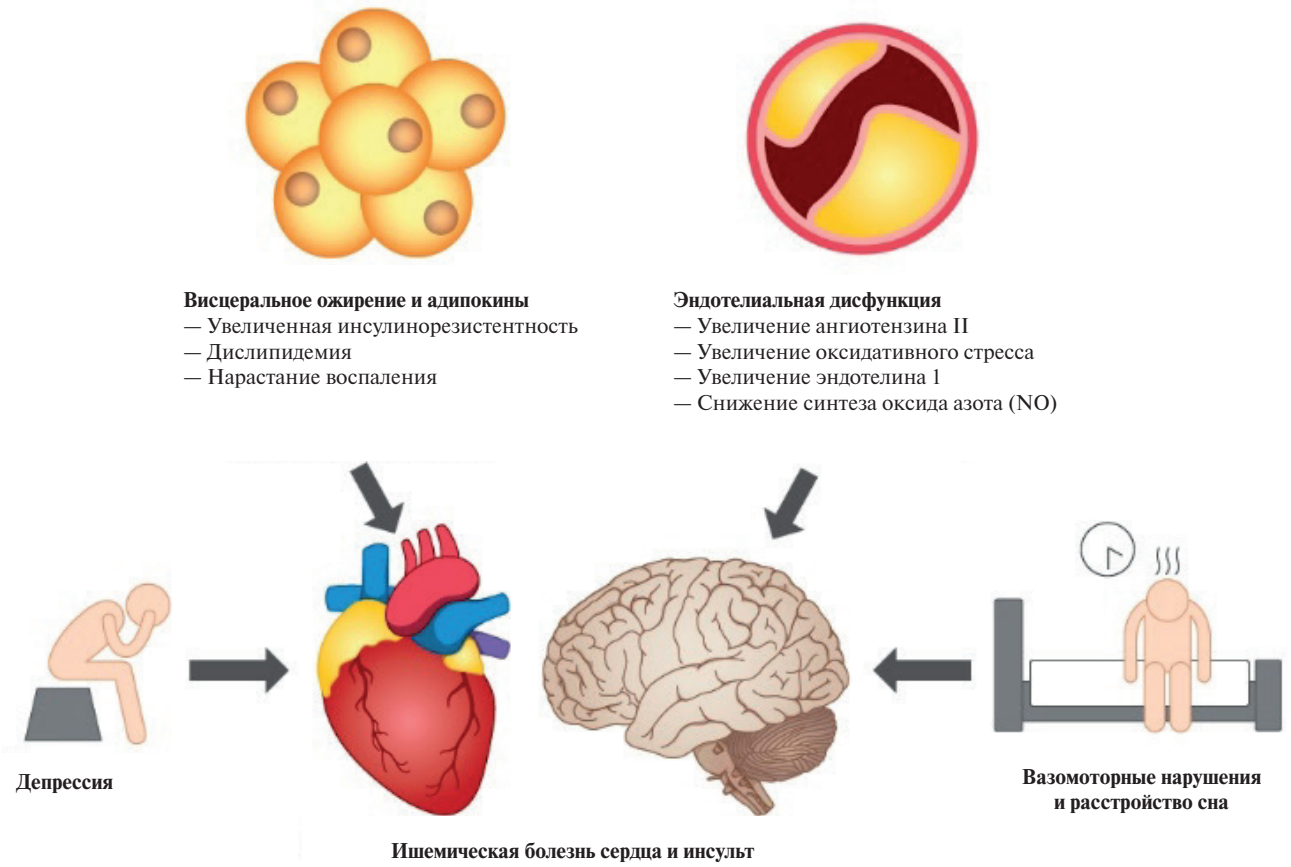


Рис. 1. Факторы, увеличивающие риск ССЗ у женщин в период менопаузы.

менструации увеличился в более "молодых" когортах женщин. Возраст последней менструации среди женщин, родившихся до 1930г, составлял 47,9 года, в то время как у женщин, родившихся в период с 1945г по 1949г, данный момент наступал в 50,5 лет.

Период менопаузального перехода и менопаузы в жизни женщин сопровождается изменениями во многих системах органов, ассоциированных с увеличением риска ССЗ (рис. 1). Отмечается, что сам менопаузальный переход не связан с увеличением веса женщин, однако наблюдается перераспределение жировой ткани в организме, сопровождающееся относительным увеличением висцерального ожирения. Висцеральное ожирение, в свою очередь, ассоциировано с неблагоприятным профилем адипокинов [11] и повышением резистентности к инсулину и дислипидемией. Изменения в профилях половых гормонов способствуют активации ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к изменению сосудистой реактивности и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, следует подчеркнуть, что часть женщин, переживающих менопаузу, испытывает повышенный риск депрессивных расстройств и нарушения сна на фоне появления вазомоторных симптомов, что может снижать приверженность к соблюдению принципов здорового образа жизни как базовой меры профилактики ССЗ [12, 13]. В исследовании здоровья женского населения (SWAN) — лонгитюдном многоцентровом когортном исследовании состояния женщин в Соединенных Штатах, выполнялась оценка ряда ФР ССЗ, а также уровня половых стероидов и симптомов климакса у женщин в менопаузе [14]. Установлено, что уровни холестерина, ЛНП и аполипопротеина В существенно увеличивались примерно за 1 год до и в течение 1 года после окончательного прекращения менструаций. Это еще раз указывает на то, что изменения в уровне половых гормонов, в первую очередь снижение эстрогенов, негативно влияют на липидный профиль. Кроме того, в данном исследовании также подтверждена тенденция к повышению АД и нарушениям углеводного обмена, а также провоспалительного статуса с активацией различных факторов воспаления в период перименопаузы [15].

Отдельно изучались особенности рисков ССЗ у женщин с СД 2 типа в разные периоды менопаузального перехода. Так, в одном из исследований группы госпитализированных женщин с СД 2 типа продемонстрировано, что постменопаузальный период был связан с более высоким риском ССЗ по сравнению с пременопаузальным статусом, одна-

ко не установлено, был ли данный эффект связан с биологическим возрастом и тяжестью основного заболевания у женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с группой пациенток, находящихся еще в пременопаузе [16].

Для оценки вклада различных ФР в ухудшение кардиоваскулярного риска европейская организация The Emerging Risk Factors Collaboration в своем проекте объединила данные 102 проспективных исследований, включавших пациентов из более чем 30 стран. В данной работе было установлено, что уровень глюкозы плазмы натощак >5,6 ммоль/л прямо связан с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [17], в т.ч. у лиц без диабета. А анализ данных "Британского проспективного исследования сахарного диабета" (UKPDS) выявил повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СД независимо от уровня АД [18] и ЛНП [19]. Согласно Американской национальной программе социального исследования, проводимой Национальным центром статистики здравоохранения США с целью оценки состояния здоровья и питания американцев (NHANES), установлено, что распространенность ИБС у пациентов с СД 2 типа в возрасте до 45 лет составляет <5% как у мужчин, так и у женщин, но после 45 летнего возраста стремительно возрастает, а соотношение распространенности ИБС среди лиц с и без СД 2 типа составляет: в группе с диабетом 29,7%, в то время как среди лиц без диабета — 9,4% [20]. Следовательно, изменения гормонального профиля в период перименопаузы усугубляют и без того повышенный риск развития атеросклеротических осложнений у женщин с СД 2 типа.

Влияние менопаузальной гормональной терапии на ССР при СД 2 типа

Взгляд на применение менопаузальной гормональной терапии женщинами в перименопаузе за последние десятилетия претерпел ряд изменений. Так, некогда широко применявшаяся для профилактики хронических заболеваний терапия эстрогенсодержащими препаратами, в настоящее время используется преимущественно для снижения выраженности вазомоторных симптомов и/или симптомов, вызванных атрофией влагалища [21]. Согласно некоторым данным, терапия эстрогенами может быть нежелательна для женщин с диагностированными ССЗ и СД, т.к. в группах применения эстрогена у женщин с нарушением толерантности к глюкозе и ангиографическими признаками ИБС наблюдались активация провоспалительного статуса и прогрессирование атеросклеротических изменений [22], а также повышение риска ИМ у женщин с СД 2 типа и ИБС. Исследование Women's Health Initiative (WHI) ("Инициатива во имя здоровья женщины") — крупное рандомизированное исследование терапии эстрогенами (с прогестином и без него) среди женщин, средний возраст которых на момент рандомизации составлял ~63 лет, стало одним из основных, опровергших эффективность гормональной терапии в отношении кардиоваскулярных рисков [23]. В данном исследовании женщинам, перенесшим гистерэктомию, назначались препараты конъюгированного эстрогена (n=5310) с выполнением сравнительного анализа эффектов с группой приема плацебо (n=5429), а женщинам с интактной маткой назначались комбинированная эстроген-прогестиновая терапия (конъюгированный эстроген + медроксипрогестерон) (n=8506) и плацебо (n=8102) [23]. При этом ни изолированная терапия препаратами эстрогена, ни комбинированная гормональная терапия значимо не снижали риск развития ИБС, однако у женщин повышался риск развития инсульта [23].

После публикации результатов исследования в 2001г количество назначений эстрогенсодержащих препаратов в Соединенных Штатах значимо сократилось и составляло <10% [24]. Однако в более поздних исследованиях с более длительным периодом наблюдения отмечались и положительные эффекты гормональной терапии. Так, в систематическом обзоре 2017г проведена оценка долгосрочных рисков эстрогенсодержащей терапии, в т.ч. более подробно проанализированы отсроченные данные исследования WHI [25]. Интересно, что с течением времени риск ИМ постепенно снижался, в то время как риск развития инсульта оставался повышенным спустя десятилетие после рандомизации [25]. Кроме того, существуют гипотезы, предполагающие эффективность раннего назначения менопаузальной гормональной терапии в отсрочке развития ССЗ за счет замедления, но не регрессии образования атеросклеротических бляшек [26]. Субанализ участниц исследования WHI в возрасте младше 60 лет, получавших препараты эстрогена без прогестина, продемонстрировал более позднее развитие ИБС в данной популяции пациенток [27]. Однако результаты данного субанализа не были статистически значимы для подтверждения эффективности такой терапии [27]. В свою очередь, субанализ участниц WHI младше 60 лет, которые получали комбинированную эстроген-прогестиновую терапию, не выявил подобных преимуществ в отношении кардиоваскулярных рисков [27].

Ряд исследований изучали влияние применения препаратов эстрадиола или конъюгированного эстрогена непосредственно на промежуточные атеросклеротические маркеры, такие как кальцификация коронарных артерий и толщина интимы медиа сонной артерии, у женщин в раннем периоде постменопаузы [28]. Согласно данным многоцентрового рандомизированного исследования Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) лечение эстроге-

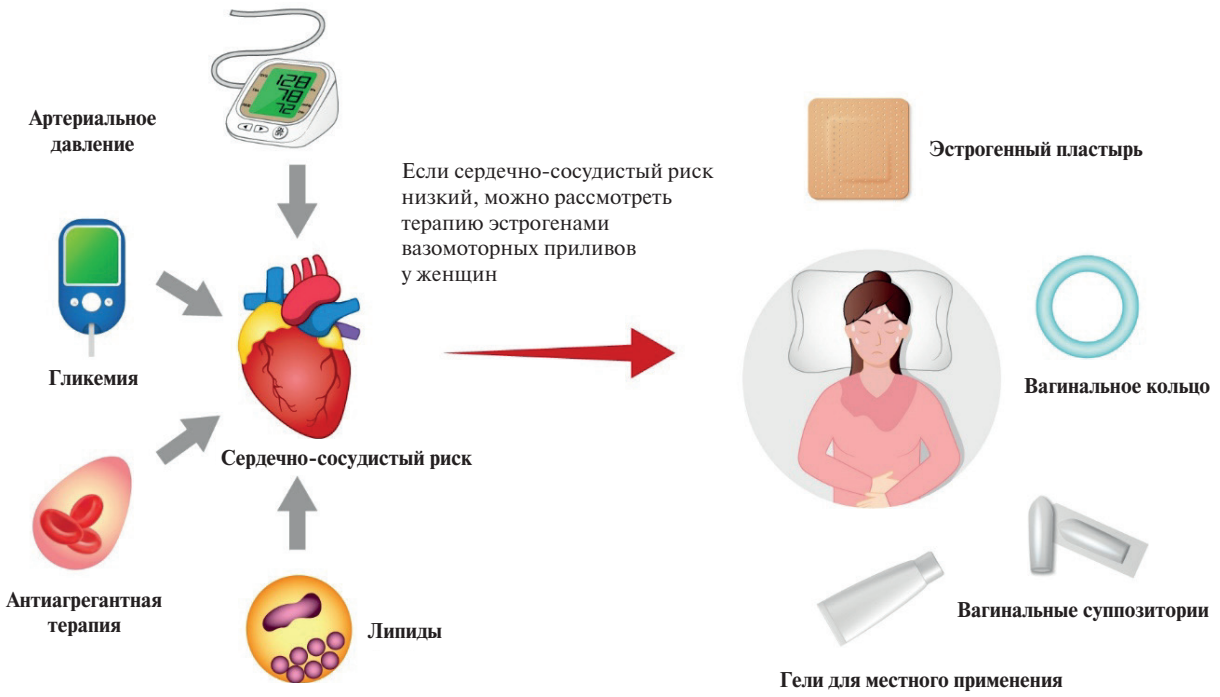


Рис. 2. Возможности назначения гормональной терапии с содержанием эстрогена у женщин с СД 2 типа и симптомами климактерического синдрома.

нами/прогестагенами, начатое в ранней постменопаузе, не сопровождалось статистически значимым изменением маркеров ССР [28], исследование Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE) также не продемонстрировало какого-либо влияния приема препаратов эстрадиола на показатель кальцификации коронарных артерий [3], но при этом увеличение показателя толщины интимы медиа сонной артерии было менее выраженным в группе приема эстрадиола, однако клиническая значимость данного результата недостаточно ясна ввиду небольшого количества наблюдений [3]. В датском исследовании Schierbeck LL, et al. был продемонстрирован более низкий риск комбинированного исхода смерти, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) и ИМ [29]. Однако это исследование было подвергнуто критике за отсутствие контрольной группы с плацебо, а также за оценку исхода, который не был исходно запланирован [29].

Таким образом, применение эстрогенсодержащей терапии, по-видимому, не имеет значимых преимуществ в отношении профилактики ССЗ у женщин в менопаузе. Однако у более молодых женщин в пременопаузе и постменопаузе с выраженными симптомами климактерического синдрома менопаузальная гормональная терапия может быть обоснована и при этом не связана со значимым повышением риска ССЗ и общей смертности (рис. 2). В связи с чем препараты эстрогена, особенно трансдермальные формы, могут быть назначены для минимизации вазомоторных климактерических симптомов и проявлений атрофии слизистой влагалища. Причем стоит отметить, что женщины с СД 2 типа могут быть более подвержены развитию данных симптомов, поскольку часто характеризуются наличием ожирения или избыточной массы тела [30].

Определение риска ССЗ и рака молочной железы

Известно, что женщины с СД 2 типа при наличии в анамнезе ССЗ, тромбоэмболических осложнений, острых заболеваний печени или чувствительных к эстрогену злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, подвержены более высокому риску нежелательных явлений менопаузальной гормональной терапии. В связи с этим при наличии вышеуказанных состояний могут быть рекомендованы альтернативные методы минимизации вазомоторных проявлений [4]. К таким альтернативным подходам можно отнести изменение образа жизни, в некоторых случаях применение противосудорожных средств (габапентин), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или норадреналина и др. [4].

В отношении женщин с СД 2 типа, не имеющих вышеуказанных противопоказаний к терапии эстрогенами, в качестве руководства для принятия решений могут быть использованы расчетные методы определения рисков. Некоторые калькуляторы и инструменты для расчета риска ССЗ были получены на основании длительного наблюдения больших когорт пациентов, как, например, корейская модель прогнозирования риска (KRPM), которая была разработана the Korean Heart Study population [31]. Есть также доступные бесплатные онлайн-калькуляторы

рисков, такие как калькулятор UKPDS (Британское проспективное исследование сахарного диабета) [32]; калькулятор рисков the Pooled Cohort Equations [33] и калькулятор прогноза атеросклеротических ССЗ в Китае (China-PAR) [34]. Особенностями данных онлайн-калькуляторов является то, что калькулятор UKPDS, например, основан преимущественно на большом количестве пациентов с СД 2 типа [32]; данные для калькулятора рисков the Pooled Cohort Equations были объединены из нескольких когорт пациентов [33]; калькулятор China-PAR был ориентирован на популяцию Восточной Азии [34]; а калькулятор KRPM был разработан на основании данных корейской популяции пациентов [35]. Недостатком общепринятых международных шкал определения риска ССЗ, применяющихся на сегодняшний день, является ограниченная возможность экстраполирования полученных результатов на конкретную популяцию женщин в перименопаузе. Но несмотря на специфичность и некоторые разногласия в определении общих ФР, выявление женщин со средним и высоким риском довольно успешно согласуется при использовании всех калькуляторов. Соответственно, женщинам с высоким расчетным риском развития ССЗ нежелательно назначение эстрогенсодержащей гормональной терапии. Зачастую, высокий риск ССЗ имеют женщины старше 60 лет, страдающие СД 2 типа, с давностью прекращения менструаций >10 лет [36].

Для расчета вероятности развития рака молочной железы также доступны специфические инструменты оценки риска, учитывающие репродуктивный анамнез и наследственную отягощенность по злокачественным новообразованиям. Соответственно, при повышенном риске развития рака молочной железы ввиду неблагоприятного семейного или репродуктивного анамнеза, назначение менопаузальной гормональной терапии не рекомендовано. Преимущества и недостатки таких моделей оценки риска были проанализированы корейскими исследователями в 2020г [37]. Практически все расчетные методы учитывают возраст женщины, семейный анамнез рака молочной железы, возраст менархе и менопаузы, количество беременностей и абортов, грудное вскармливание, данные биопсии молочной железы и гистологических результатов в анамнезе, использование оральных контрацептивов и уровень физической активности. Наиболее широко проверенная модель прогнозирования рака молочной железы была первоначально разработана Gail MH, et al. еще в 80-х гг прошлого столетия, а ее модифицированная более современная версия — калькулятор оценки риска рака молочной железы (BRCAT) — доступна в режиме онлайн [38]. Однако точность расчетов по некоторым данным была ограниченной, в отчетах проводилась оценка площади под кривой (AUC), так значение AUC 0,5 означало неэффективность в прогнозировании риска развития рака молочной железы, в то время как AUC >0,7 может подразумевать достоверную значимость в прогнозировании риска. Следует отметить, что модификации этой модели, основанные на исследованиях женского населения Кореи [39, 40], также имели субоптимальный AUC [39], что свидетельствует о том, что информативность этих моделей для прогнозирования рака молочной железы в целом ограничена. Таким образом, женщины, которым планируется назначение менопаузальной гормональной терапии, должны быть все же подвергнуты маммографии и традиционному динамическому наблюдению.

Таким образом, если при использовании калькуляторов риска у женщин с СД 2 типа рассчитан низкий риск ССЗ или злокачественных заболеваний молочной железы, при наличии симптомов климактерического синдрома, менопаузальная гормональная терапия может быть назначена. Однако следует помнить, что пероральные формы этрадиола могут оказывать негативное воздействие на провоспалительный статус и процессы коагуляции, повышая риск тромбоэмболических осложнений, в связи с чем женщинам с СД, как правило, рекомендованы трансдермальные формы эстрогенов в минимальных дозах в комбинации с прогестинами (при интактной матке) с целью снижения вероятности развития гиперпластических процессов.

Модификация образа жизни в управлении сердечно-сосудистыми ФР при СД 2 типа в перименопаузальном периоде

Соблюдение принципов здорового образа жизни остается фундаментальной основой управления СД 2 типа и ССР у мужчин и женщин. Наиболее значимые общие рекомендации по модификации образа жизни представлены в таблице 1. Курение для женщин с СД кратно повышает риск развития ИБС, в то время как отказ от курения этот показатель явно снижает [41, 42]. Ограничение употребления соли (<2,300 и 1,500 мг/сут. у лиц с артериальной гипертензией (АГ)), увеличение потребления фруктов и овощей, ограничение употребления алкоголя также ассоциировано со снижением риска ССЗ [43]. Кроме того, отмечается протективное влияние высокой физической активности на развитие ССЗ, общую смертность и смертность от ССЗ у лиц с СД [44]. В работе "The Action for Health in Diabetes" (его также называют "Look AHEAD") проводилась оценка влияния интенсивного вмешательства в образ жизни у мужчин и женщин с СД на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Если снижение веса не достигало целевого результата в течение 6 мес., дополнительно применялся орлистат или усиливались интенсивные стратегии снижения веса. Для достижения цели по снижению веса применялось расширение фи-

Таблица 1

Основные рекомендации по модификации образа жизни, направленные на снижение риска ССЗ, у пациентов с СД 2 типа

Модификация образа жизни	Дополнительные примечания
Отказ от курения	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Снижение веса	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Физическая активность не менее 30 мин в день	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Ограничение употребления соли <2,300 мг/сут.	<1,500 мг/сут. при АГ
Употребление нескольких порций овощей и фруктов в день	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Употребление алкоголя ⩽1 порции в день	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Гликемия: HbA_{1c} <7%, более низкие целевые показатели при отсутствии микрососудистых осложнений Рекомендованы иНГЛТ-2 или арГПП-1 для женщин с ССЗ	Более высокий целевой уровень HbA_{1c} при ограниченной продолжительности жизни или осложнений терапии
Артериальное давление: АД <140/90 мм рт.ст., более низкие целевые значения САД и ДАД при удовлетворительной переносимости Рекомендованы иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Более высокое целевое АД при ограниченной продолжительности жизни или осложнений терапии Противопоказано при беременности
Липидный профиль: Рекомендовано применение статинов для женщин с ССЗ	Не рекомендовано/или невысокие дозы статинов при низком риске ССЗ Противопоказаны при беременности
Антитромбоцитарная терапия: Рекомендован прием аспирина для женщин с ССЗ	Не рекомендован при низком риске ССЗ Применение клопидогрела при аллергии на аспирин

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

зической активности и соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров <30% от суточного калоража. Однако в группе интенсивного быстрого снижения веса, несмотря на принятые меры, не наблюдалось снижения заболеваемости и смертности от ССЗ. Что, вероятно, объясняется сложностями в поддержании в течение длительного времени значимой потери веса. А отмечавшаяся постепенная потеря веса в контрольной группе, напротив, была связана с удовлетворительным контролем ФР и низким риском развития ССЗ.

Таким образом, преимущества соблюдения основных принципов здорового образа жизни не вызывают сомнений, однако часть пациентов все же имеет сложности в достижении и поддержании таких мер, особенно в долгосрочной перспективе [45]. В связи с чем модификация образа жизни остается основой снижения всех метаболических рисков, в т.ч. у женщин с СД 2 типа, находящихся в менопаузе, но в то же время для достижения лучшего эффекта зачастую необходима дополнительная медикаментозная протекция, направленная на коррекцию основных ФР.

Антиагрегантная и гиполипидемическая терапия

Согласно большинству действующих международных рекомендаций, всем пациентам с СД с установленными ССЗ рекомендуется антиагрегантная терапия с применением препаратов аспирина [46]. Данная рекомендация актуальна и для женщин в перименопаузе, т.к. ряд упомянутых ранее исследований подтвердил значимый вклад СД 2 типа у женщин в менопаузе в повышение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентками без углеводных нарушений [20]. В то же время для данной группы женщин достаточно высоким может оказаться риск желудочно-кишечных кровотечений. В связи с этим при использовании калькуляторов расчета риска ССЗ, упомянутых в предыдущем разделе, можно оценить насколько вероятность развития ССЗ превышает риск развития желудочно-кишечного кровотечения. В целом считается, что для женщин в возрасте до 50 лет риск ССЗ возможно более низкий по сравнению с риском развития желудочно-кишечного кровотечения, обусловленного приемом аспирина, в связи с чем есть предположение, что польза аспирина в профилактике ССЗ для женщин может быть менее значима, чем для мужчин [47]. Но пациенткам с СД 2 типа старше 50 лет и, как минимум, одним дополнительным основным ФР (семейный анамнез ранних атеросклеротических ССЗ, АГ, дислипидемия, курение, хронические заболевания почек/альбуминурия), и у которых нет повышенного риска кровотечений (например, старческий возраст, анемия, почечные заболевания), напротив, прием аспирина может быть настоятельно рекомендован. Таким образом, антиагрегантная терапия аспирином с целью первичной профилактики ССЗ может применяться с учетом соотношения

пользы/риска, принимая во внимание как вероятность улучшения сердечно-сосудистых прогнозов, так и увеличение риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [46].

Что касается нарушений липидного обмена, высоко распространенных у пациентов уже среднего возраста с СД 2 типа, основным фармакологическим инструментом коррекции остается терапия статинами. Не вызывает сомнений необходимость приема статинов женщинами с СД и известными ССЗ. Более того, т.к. статины помимо регулирования уровня липидов продемонстрировали преимущества и в профилактике ССЗ, вполне оправдана целесообразность их применения для всех пациенток с СД 2 типа, независимо от дополнительных факторов ССР. Но в том случае, если у женщин молодого возраста показатель риска ССЗ составляет <5% по расчетам вышеупомянутых калькуляторов, и при этом проводится интенсивный контроль основных ФР, в т.ч. путем изменения образа жизни, контроля гликемии и АД, статины потенциально могут не назначаться. Однако в таких группах необходим тщательный динамический мониторинг состояния женщин [46].

Контроль гликемии

Для большинства пациентов с СД целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляет <7%, более жесткие целевые диапазоны могут быть рекомендованы для некоторых категорий пациентов, в т.ч. беременных женщин и молодых пациентов без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза. При этом известные крупные рандомизированные исследования не продемонстрировали значимых преимуществ более интенсивного контроля гликемии в отношении макрососудистых осложнений СД [48]. В метаанализе 2013г, включавшем 18717 участников группы интенсивного контроля гликемии и 16195 участников группы традиционного контроля гликемии, подчеркивается снижение риска развития микрососудистых осложнений во второй группе, в то время как показатели ССЗ или смертности значимо не отличались в группах. Таким образом, интенсивный контроль гликемии с достижением HbA_{1c} <7% может быть обоснован в рамках профилактики развития или прогрессирования микрососудистых диабетических осложнений [46]. А в отношении воздействия на ССР более важным является не столько интенсивность терапии, сколько использование препаратов, в т.ч. сахароснижающих, с кардиопротективными свойствами. В данном случае, основное внимание уделяется препаратам классов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), продемонстрировавших наиболее значимые возможности кардиопротекции у пациентов с СД, особенно имеющих ССЗ или значимые ФР их развития в анамнезе [49, 50].

Одним из значимых классов сахароснижающих препаратов, обладающих плейотропными эффектами, является класс иНГЛТ-2, который продемонстрировал преимущества в отношении как ССЗ, так и хронической болезни почек. Серьезным основанием для преференций в отношении препаратов данной группы у лиц с СД 2 типа и высоким ССР стали результаты ряда крупных исследований, таких как EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин), DECLARE TIMI-58 (дапаглифлозин), CREDENCE (канаглифлозин) и VERTIS (эртуглифлозин) [51-54]. Было установлено, что часть препаратов класса иНГЛТ-2 уменьшают риск MACE (нефатального ИМ, нефатального инсульта, смерти от ССЗ), а также отмечался класс-эффект в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу СН и прогрессирования хронической болезни почек. Причем по данным EMPA-REG OUTCOME отмечалось резкое и достаточно быстрое снижение сердечно-сосудистой смертности (на 38%) и частоты госпитализаций по поводу хронической СН (на 35%), в то время как на риск острых сосудистых событий значимого влияния не отмечено.

А в исследовании DECLARE TIMI-58 было продемонстрировано преимущество раннего назначения дапаглифлозина с целью замедления прогрессирования и развития диабетической нефропатии, снижения риска СН, ССЗ и смертности пациентов с СД 2 типа, независимо от наличия ССЗ в анамнезе, а также имеющих множественные факторы ССР. На основании результатов данного исследования были обновлены подходы к применению иНГЛТ-2 у пациентов с СД и хронической СН в европейских и американских рекомендациях по ведению данных пациентов. Улучшение течения хронической СН при применении иНГЛТ-2 связывают преимущественно с гемодинамическими эффектами, такими как уменьшение пред- и постнагрузки на фоне снижения АД и объема циркулирующей жидкости, обусловленного увеличением натрийуреза [55].

Второй преферентной группой сахароснижающих препаратов, обладающих установленными кардиоваскулярными протективными возможностями, стал класс арГПП-1. В крупном проспективном исследовании LEADER >9 тыс. пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском в течение ~4 лет получали инъекции лираглутида или плацебо. Было установлено, что применение лираглутида сопровождалось значимым снижением сердечно-сосудистой и общей летальности на 13%, в особенности эффект был выражен у людей с установленными ССЗ на момент начала терапии [56]. Другой препарат данной группы — семаглутид, в исследовании SUSTAIN-6 продемонстрировал еще более выраженные кардиоваскулярные преимущества, т.к. показатель сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта

и инсульта снизился на 26% по сравнению с плацебо [57]. Причем следует отметить, что согласно результатам исследований, влияние на непосредственные факторы ССР, такие как АД, частота сердечных сокращений, масса тела, было не столь значимым, что стало предпосылкой к поиску возможных дополнительных механизмов снижения ССЗ и смертности. Обсуждается возможность прямого кардио- и ангиопротективного действия данных препаратов.

АД

Оптимальные целевые показатели АД для людей с СД могут варьироваться в зависимости от сопутствующей патологии и ССР, но в большинстве случаев соответствует уровню <140/90 мм рт.ст., связанному со снижением риска ССЗ, а также смертности. Интересно отметить, что по данным одного из метаанализов, включавшего 49 исследований с 73738 участников с СД, пониженное АД оказалось также ассоциировано с более высоким риском ССЗ [58]. Все же в другом метаанализе подтверждают связь интенсивного контроля АД с достижением значений систолического АД <130 мм рт.ст. с более низким риском ССЗ [59]. Причем основное преимущество достижения строгих целевых значений АД связано со снижением риска развития инсультов, нежели ССЗ в целом или смертности. Обычно женщины в перименопаузе и в ранней постменопаузе моложе общей популяции населения, страдающего СД и АГ, в связи с чем данная категория пациенток в большинстве своем лучше переносит и успешней достигает целевых значений АД <130 мм рт.ст., по сравнению с многими другими пациентами более старшего возраста ввиду более высокого пульсового давления и повышенной вероятности непереносимости или нежелательных эффектов при применении антигипертензивной терапии у них.

Патофизиология АГ при СД характеризуется более выраженной неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительным стрессом, вызванным усиленной продукцией активных форм кислорода (ROS), повышением провоспалительного статуса, дефектом процессов вазодилатации, избыточной активностью симпатической нервной системы и нарушением экскреции натрия [60, 61].

В связи с чем в контроле АГ предпочтение должно отдаваться препаратам, воздействующим на активность локальной ренин-ангиотензиновой системы, таким как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), обладающим не только патогенетическим, но и протективным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, а также почек. Кроме того, обсуждается потенциальная возможность данных препаратов воздействовать на инсулинорезистентность, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную функцию [62, 63]. Так, эффекты иАПФ рамиприла на сердечно-сосудистые осложнения оценивались в исследовании HOPE, в рамках которого пациенты наблюдались в течение 4,5 лет. В группе применения рамиприла снижался риск ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25% [64]. А при субанализе результатов исследования MICRO-HOPE в подгруппе пациентов с СД также отмечен аналогичный положительный эффект иАПФ на показатели сердечно-сосудистой и общей смертности [65]. В другом исследовании LIFE, включавшем пациентов с СД 2 типа (n=1195), и сравнивающем влияние лозартана и β-блокатора атенолола, показано выраженное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, принимавших лозартан, хотя АД снижалось в обеих группах сопоставимо [66]. В качестве дополнительной терапии также могут быть рекомендованы блокаторы кальциевых каналов или диуретики [65, 67].

Заключение

Таким образом, менопаузальный переход для женщин с СД 2 типа это не только период повышенной вероятности развития вазомоторных симптомов, признаков атрофии влагалища и других проявлений климактерического синдрома, ухудшающих качество жизни, но также и период резкого повышения риска развития и прогрессирования атеросклеротических осложнений. Краеугольным камнем в снижении кардиоваскулярных рисков и клинических проявлений атеросклероза остается модификация образа жизни, в первую очередь направленная на коррекцию веса. Менопаузальная гормональная терапия может быть назначена в данной группе женщин с учетом риска ССЗ и рака молочной железы, в т.ч. рассчитанных с использованием предлагаемых онлайн-калькуляторов оценки риска. Кроме того, большое значение имеет персонализированное определение целевых показателей гликемического контроля и АД. При назначении сахароснижающей терапии приоритет отдавать препаратам с доказанными кардиопротективными возможностями, к которым относятся такие инновационные классы, как иНГЛТ-2 и арГПП-1. А в контроле АГ в отношении снижения риска кардиоваскулярных событий у пациентов с СД преимущество отдается препаратам группы иАПФ и БРА. Для женщин, длительно находящихся в менопаузе, с низкой ожидаемой продолжительностью жизни или тяжелыми сопутствующими заболеваниями могут быть рекомендованы менее интенсивные меры достижения оптимальных показателей основных параметров контроля. В отношении решения вопроса о целесообразности назначения антиагрегантной и гиполипидемической профилактической терапии также стоит учитывать пользу и риски применения данных препаратов и подходить индивидуально к каждому конкретному клиническому случаю.

Литература/References

1. Matthews KA, Gibson CJ, El Khoudary SR, Thurston RC. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women's Health Across the Nation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(3):191-200. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.042.
2. Manson JE. The Kronos Early Estrogen Prevention Study by Charlotte Barker. Womens Health (Lond). 2013;9(1):9-11. doi:10.2217/whe.12.69.
3. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. N Engl J Med. 2016;374(13):1221-31. doi:10.1056/NEJMoa1505241.
4. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Maturitas. 2016;91:153-5. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.001.
5. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. Springerplus. 2015;4:65. doi:10.1186/s40064-015-0808-y.
6. Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, et al. The North American Menopause Society: From abstract to publication. Menopause. 2008;15(5):996-1001. doi:10.1097/gme.0b013e318166f026.
7. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1159-68. doi:10.1210/jc.2011-3362.
8. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol. 2014;43(5):1542-62. doi:10.1093/ije/dyu094.
9. Yureneva SV, Ermakova EI, Pavlovich SV, et al. Management of women with menopausal disorders. Training manual. M.: GEOTAR-Media. 2016;23-6. (In Russ.) Юренева С. В., Ермакова Е. И., Павлович С. В. и др. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016;23-6.
10. Park CY, Lim JY, Park HY. Age at natural menopause in Koreans: secular trends and influences thereon. Menopause. 2018;25(4):423-9. doi:10.1097/GME.0000000000001019.
11. Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, et al. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. Menopause. 2007;14(5):835-40. doi:10.1097/GME.0b013e31802cddca.
12. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Psychol Med. 2011;41(9):1879-88. doi:10.1017/S003329171100016X.
13. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38:489-501. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.006.
14. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? J Am Coll Cardiol. 2009;54:2366-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.009.
15. Kim C, Harlow SD, Zheng H, et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. Womens Midlife Health. 2017;3:9. doi:10.1186/s40695-017-0028-4.
16. Zhou H, Zhang C, Ni J, Han X. Prevalence of cardiovascular risk factors in non-menopausal and postmenopausal inpatients with type 2 diabetes mellitus in China. BMC Endocr Disord. 2019;19:98. doi:10.1186/s12902-019-0427-7.
17. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
18. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321:412-9. doi:10.1136/bmj.321.7258.412.
19. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ. 1998;316:823-8. doi:10.1136/bmj.316.7134.823.
20. Barrett-Connor E, Wingard D, Wong N, Goldberg R. Heart Disease and Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, et al. Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. CHAPTER 18.
21. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728-53. doi:10.1097/GME.0000000000000921.
22. Howard BV, Hsia J, Ouyang P, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. Circulation. 2004;110(2):201-6. doi:10.1161/01.CIR.0000134955.93951.D5.
23. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33. doi:10.1001/jama.288.3.321.
24. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. Obstet Gynecol. 2012;120:595-603. doi:10.1097/AOG.0b013e318265df42.
25. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5.
26. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. N Engl J Med. 2003;348:645-50. doi:10.1056/NEJMsb022365.
27. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013;310:1353-68. doi:10.1001/jama.2013.278040.
28. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med. 2014;161:249-60. doi:10.7326/M14-0353.
29. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012;345:e6409. doi:10.1136/bmj.e6409.
30. Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2872-80. doi:10.1210/jc.2012-1422.
31. Jung KJ, Jang Y, Oh DJ, et al. The ACC/AHA 2013 pooled cohort equations compared to a Korean Risk Prediction Model for atherosclerotic cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2015;242:367-75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.033.
32. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1292-3. doi:10.2337/dc06-1358.
33. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
34. Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project (Prediction for ASCVD Risk in China). Circulation. 2016;134:1430-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.
35. Bae JH, Moon MK, Oh S. Validation of risk prediction models for atherosclerotic cardiovascular disease in a prospective Korean community-based cohort. Diabetes Metab J. 2020;44:458-69. doi:10.4093/dmj.2019.0061.
36. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297:1465-77. doi:10.1001/jama.297.13.1465.
37. Kim DY, Park HL. Breast cancer risk prediction in Korean women: review and perspectives on personalized breast cancer screening. J Breast Cancer. 2020;23:331-42. doi:10.4048/jbc.2020.23.e40.
38. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81:1879-86. doi:10.1093/jnci/81.24.1879.
39. Min JW, Chang MC, Lee HK, et al. Validation of risk assessment models for predicting the incidence of breast cancer in Korean women. J Breast Cancer. 2014;17:226-35. doi:10.4048/jbc.2014.17.3.226.
40. Park B, Ma SH, Shin A, et al. Korean risk assessment model for breast cancer risk prediction. PLoS One. 2013;8:e76736. doi:10.1371/journal.pone.0076736.
41. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2002;162:273-9. doi:10.1001/archinte.162.3.273.
42. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. JAMA. 2013;309:1014-21. doi:10.1001/jama.2013.1644.
43. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344:3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
44. Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. Diabetes Care. 2005;28(4):799-805. doi:10.2337/diacare.28.4.799.
45. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-54. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
46. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S111-S134. doi:10.2337/dc20-S010.
47. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. Diabet Med. 2017;34:316-27. doi:10.1111/dme.13133.

48. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(11):CD008143. doi:10.1002/14651858.CD008143.pub3.
49. Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. Diabetes Care. 2018;41(6):1121-4. doi:10.2337/dci18-0018.
50. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019;139:2022-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
51. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a "thrifty substrate" hypothesis. Diabetes Care. 2016;39(7):1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. Diabetes Obes. Metab. 2017;19(7):926-35. doi:10.1111/dom.12924.
53. Shahady E, Leahy JL. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor protection against adverse cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes. Clinical Diabetes. 2019;37(3):211-20. doi:10.2337/cd18-0064.
54. Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. Diabetes Mellitus. 2020;22(6):592-601. doi:10.14341/DM10289.
55. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res. 2015;12(2):90-100. doi:10.1177/1479164114559852.
56. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
57. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
58. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2016;352:i717. doi:10.1136/bmj.i717.
59. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
60. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome. Cardiorenal Med. 2011;1(1):5-12. doi:10.1159/000322822.
61. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. Hypertension. 2013;61(5):943-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.
62. Lastra G, Whaley-Connell A, Manrique C, et al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;295(1):E110-6. doi:10.1152/ajpendo.00258.2007.
63. Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Erazo K, et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(1):1-6. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03498.x.
64. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342(3):145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
65. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000;355(9200):253-9. Erratum in: Lancet. 2000;356(9232):860.
66. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359(9311):1004-10. doi:10.1016/S0140-6736(02)08090-X.
67. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313(6):603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, AUC — площадь под кривой, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Ушанова Ф. О.* — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5512-6899, Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Короткова Т. Н. — зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0002-3684-9992.

Рукопись получена 02.02.2023 **Рецензия получена** 29.03.2023
Принята к публикации 10.04.2023

Relationships and Activities: none.

Ushanova F. O.* ORCID: 0000-0001-5512-6899, Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Korotkova T. N. ORCID: 0000-0002-3684-9992.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fati_2526@mail.ru

Received: 02.02.2023 **Revision Received:** 29.03.2023 **Accepted:** 10.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-21
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Первышин Н. А.[1,2], Лебедева Е. А.[2], Булгакова С. В.[2], Галкин Р. А.[2]

[1]ГБУЗ Самарской области Самарская городская поликлиника № 4 Кировского района, Самара; [2]ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Цель. Разработать прикладной клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, позволяющий в условиях амбулаторного приема выделить группу пациентов с риском высокого темпа снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оценить его информативность, разрешающую способность и диагностическую значимость.

Материал и методы. В популяционной выборке пациентов с СД 2 типа выполнено одномоментное перекрестное обсервационное исследование показателей клинического статуса. Первичные медицинские данные собраны с применением программы АРМЭ 2.0; по критериям соответствия отобраны 150 протоколов амбулаторных консультаций, включающих в себя 69 клинических показателей. На основании результатов комплексного анализа взаимосвязей между показателями клинического статуса и стадиями развития ХБП при СД 2 типа выделены наиболее значимые факторы прогрессирования диабетического поражения почек; предложен и клинически обоснован оригинальный диагностический параметр "Индекс снижения СКФ", позволяющий дать объективную количественную характеристику динамике патологического процесса; методом регрессионного анализа определена мера влияния диагностически значимых предикторов на темп снижения СКФ; построена логистическая модель, на основе которой разработан прогностический калькулятор быстрого прогрессирования ХБП.

Результаты. Количественная оценка вклада отдельных клинических показателей в темп прогрессирования ХБП позволила выделить следующие значимые факторы: длительность заболевания СД и инсулинотерапии, острый инфаркт миокарда в анамнезе, возраст, индекс массы тела, сопутствующая ретинопатия, пульсация на подколенной артерии, IV группа риска артериальной гипертензии, лечение препаратами сульфонилмочевины (без дифференцированной оценки по фармакологическим группам), антагонистов кальция; при оценке информативности и предсказательной способности калькулятора площадь под ROC-кривой AUC составила 0,90 (0,82; 0,98), p<0,001, что характеризует качество диагностической методики как весьма высокое.

Заключение. Оригинальный диагностический параметр "Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации" позволяет получить более детальное и точное представление о закономерностях прогрессирования ХБП при СД, прикладной клинический калькулятор быстрого прогрессирования ХБП позволяет в амбулаторных условиях выделить группу пациентов с риском высокого темпа снижения СКФ, с высоким уровнем диагностической значимости.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическое поражение почек, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, калькулятор прогноза заболевания, амбулаторное лечение сахарного диабета 2 типа.

Для цитирования: Первышин Н. А., Лебедева Е. А., Булгакова С. В., Галкин Р. А. Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):30-35. doi: 10.15829/2713-0177-2023-21. EDN NZVFXD

Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Pervyshin N. A.[1,2], Lebedeva E. A.[2], Bulgakova S. V.[2], Galkin R. A.[2]

[1]Samara region Samara city policlinic № 4 of Kirovsky district, Samara; [2]Samara State Medical University, Samara, Russia.

Aim. To develop an applied clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in patients with type 2 diabetes, which allows to identify a group of patients at risk of a high rate of decrease in GFR of diabetes in outpatient admission, to assess its informativeness, resolution and diagnostic significance.

Material and methods. A single-stage cross-observational study of clinical status indicators was performed in a population sample of patients with type 2 diabetes. Primary medical data were collected using the AWPE 2.0 program; 150 protocols of outpatient consultations, including 69 clinical indicators,

were selected according to the compliance criteria. Based on the results of a comprehensive analysis of the relationship between the indicators of clinical status and the stages of development of CKD in type 2 diabetes, the most significant factors of progression of diabetic kidney damage are identified; the original diagnostic parameter "GFR reduction Index" is proposed and clinically justified, which allows to give an objective quantitative characteristic of the dynamics of the pathological process; the measure of the influence of diagnostically significant predictors on the rate of GFR reduction is determined by regression analysis; a logistic model is constructed, on the basis of which a prognostic calculator for rapid progression of CKD is developed.

Results. Quantitative assessment of the contribution of individual clinical indicators to the rate of progression of CKD allowed us to identify the following significant factors: duration of diabetes and insulin therapy, acute myocardial infarction in history, age, BMI, concomitant retinopathy, pulsation on the popliteal artery, risk group IV hypertension, treatment with sulfonylureas (without differentiated assessment by pharmacological groups), calcium antagonists; when evaluating the informativeness and predictive ability of the calculator, the area under the AUC ROC curve was 0,90 (0,82; 0,98), p<0,001, which characterizes the quality of the diagnostic technique as very high.

Conclusion. The original diagnostic parameter "Glomerular filtration Rate reduction Index" allows us to get a more detailed and accurate idea of the patterns of progression of CKD in DM, the applied clinical calculator of rapid progression of CKD allows us to identify a group of patients at risk of a high rate of GFR reduction, with a high level of diagnostic significance in outpatient settings.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, disease prognosis calculator, outpatient treatment of type 2 diabetes mellitus.

For citation: Pervyshin N. A., Lebedeva E. A., Bulgakova S. V., Galkin R. A. Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):30-35. doi: 10.15829/2713-0177-2023-21. EDN NZVFXD

Одной из наиболее актуальных проблем современной клинической эндокринологии является профилактика сосудистых осложнений, в т.ч. диабетической нефропатии. По данным литературных источников, хроническая болезнь почек (ХБП) в общей популяции выявляется почти у каждого десятого человека [1], по состоянию на 2021г ее распространенность в РФ у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа достигает 18,4% [2]. Особенностью поражения почек при СД 2 типа является его многофакторный патогенез, существенную роль в котором помимо гипергликемии играют иные коморбидные факторы, оказывающие значимое влияние на темп прогрессирования процесса: артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые события в анамнезе, избыточная масса тела и др. [3]. Отсюда следует специфичность подходов к диагностике, поскольку важнейшей задачей врача является не столько констатация факта уже развившихся клинических проявлений ХБП, сколько своевременное выявление высокой вероятности их развития на доклинических стадиях. При этом необходимо принимать во внимание, что клинические предикторы высокого темпа снижения функции почек не ограничиваются показателями достижения целей гликемического контроля, но также включают в себя многие другие параметры, в т.ч. сердечно-сосудистые поражения, позволяющие комплексно оценить вероятность быстрого прогрессирования ХБП [4]. Поэтому одним из актуальных направлений становится разработка математических моделей и прикладных клинических калькуляторов динамики процесса развития диабетического поражения почек при СД 2 типа на основе цифрового анализа показателей клинического статуса пациента, доступных врачу на амбулаторном приеме. Их широкое применение в клинической практике позволит своевременно выявить группу пациентов, нуждающихся в раннем назначении нефропротективной терапии.

Цель: разработать прикладной клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа, позволяющий в условиях амбулаторного приема выделить группу пациентов с риском высокого темпа снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) СД, оценить его информативность, разрешающую способность и диагностическую значимость.

Для достижения поставленной цели были выделены следующие задачи:

1. разработать и дать клиническое обоснование расчётному диагностическому параметру "Индекс снижения СКФ";
2. выделить наиболее значимые клинические предикторы высокого темпа прогрессирования ХБП при СД 2 типа методом регрессионного анализа;
3. выполнить комплексную оценку значимости влияния клинических предикторов на динамику снижения СКФ у пациентов с СД 2 типа;
4. оценить информативность и разрешающую способность калькулятора путем построения ROC-кривой и матрицы классификации.

Материал и методы

Дизайн исследования: одномоментное перекрестное обсервационное исследование в популяционной выборке пациентов с СД 2 типа.

Для участия в исследовании случайным образом отобраны 150 пациентов с СД 2 типа, состоящих под диспансерным наблюдением в ГБУЗ СО СГП № 4 Кировского района г. Самара. У всех участников получено добровольное согласие, все пациенты зарегистрированы в федеральном регистре СД.

Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте >18 лет, в протоколе амбулаторной кон-

сультации которых заполнены поля показателей креатинина и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также не менее 75% параметров клинического статуса, используемых при анализе результатов, уровень СКФ находится в диапазоне 15-150 мл/мин/1,73 м^2. Критерии исключения: пациенты с СД 1 типа; гестационным СД; впервые выявленным СД; острыми осложнениями (гипогликемия, кетоацидоз); с обострением интеркуррентных заболеваний, оказывающих влияние на фильтрационную функцию почек (подагра, анемия); с ХБП терминальной стадии.

Для сбора и систематизации первичного клинического материала использована оригинальная программа для ЭВМ "Автоматизированное рабочее место эндокринолога для амбулаторного приема пациентов" (АРМЭ 2.0)[1], которая обеспечивает сбор и сохранение первичных медицинских данных пациента непосредственно во время амбулаторного приема и их систематизацию в виде структурированного электронного медицинского документа (СЭМД) [5]. В матрице формализованного протокола консультации АРМЭ [6] отражено 69 показателей клинического статуса, среди которых можно выделить 2 группы:

1. количественные: антропометрические, клинические (в т.ч. показатели самоконтроля гликемии и артериального давления (АД)), анамнестические (давность событий), гемодинамические, лабораторные, медикаментозные (доза инсулина (в Единицах), доза пероральных сахароснижающих препаратов (в % от максимальной терапевтической));

2. номинальные: анамнестические (наличие (событие) и стадия отдельных хронических осложнений СД и сопутствующих заболеваний, группа риска АГ и др.), медикаментозные (применение гипотензивных препаратов, пероральных сахароснижающих препаратов по отдельным классам, количество принимаемых пациентом препаратов при комбинированном лечении и др.).

Клиническая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Общеклинические методы исследования: объективное обследование участников исследования включало сбор жалоб и анамнеза, антропометрическое обследование, измерение основных физикальных показателей, аускультацию органов кровообращения и дыхания, пальпацию живота, пульсации артерий нижних конечностей. Лабораторное обследование выполнялось по стандартной программе диспансерного наблюдения пациентов с СД. Расчет СКФ проводился в автоматическом режиме на основании значений креатинина, возраста и пола по формуле CKD-EPI.

[1] Первышин Н. А., Зеленко Л. С., Галкин Р. А., Спиваков Д. А. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД). Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024 от 27 июля 2018 г.

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования ХБП при СД 2 типа

Участники, n	150
Пол (мужской/женский), n	44/106
Из них на инсулинотерапии, n (%)	109 (72,7%)
Средний возраст, лет	64,84±8,57
Стаж СД, лет	11,80±7,80
ИМТ, кг/м^2	31,80±5,70
HbA_{1c}, %	8,78±2,70
СКФ CKD-EPI (мл/мин/1,73 м^2)	72,16±22,38

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и средних значений, стандартного отклонения.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Статистический анализ данных: выгрузку первичного материала из базы данных АРМЭ 2.0 осуществляли по сформированным запросам в файл Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали программное обеспечение: SPSS 25.0. Описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением (M±SD) либо, в случае больших отклонений от нормальности, медианой и квартилями (Me [Q1; Q3]); номинальные определены числом наблюдений и процентом от размера группы. Частоты номинальных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и двустороннего критерия Фишера. Сравнение групп выполняли по критерию Манна-Уитни, взаимосвязи исследовали с помощью ранговой корреляции Спирмена для количественных признаков и корреляции Кендалла (tau) для пар качественных признаков в порядковой и количественной шкале. Оценку вклада отдельных показателей клинического статуса в риск быстрого прогрессирования ХБП проводили методом одномерной логистической регрессии, рассчитывали отношение шансов (ОШ, odds ratio), 95% доверительные интервалы, значимость различий (p). Оценку информативности и разрешающей способности прогностического калькулятора выполняли с применением ROC-анализа: определены чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой, ее статистическая значимость, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования выполнен перекрестный анализ взаимосвязей между факторами клинического статуса и стадиями развития ХБП при СД 2 типа. Для анализа **динамики прогрессирования ХБП** генеральная выборка была поделена на две параллельные группы по оригинальному расчётному

параметру **индекс снижения СКФ** (ИС_СКФ). За исходную предпосылку принят общепризнанный факт необратимости непрерывного поступательного процесса прогрессирования ХБП при СД, а также допущение о том, что у конкретного пациента темп прогрессирования ХБП имеет линейную характеристику и определяется снижением СКФ с каждым годом течения СД. В таком случае ИС_СКФ может быть рассчитан по формуле:

Индекс снижения СКФ (ИС_СКФ) = (90 — X) / стаж СД,

где X — уровень СКФ на момент консультации, 90 — пороговый уровень нормального значения СКФ.

С учетом асимметрии гистограммы распределения ИС_СКФ со смещением вправо, за пороговое значение деления групп по темпу снижения СКФ принят верхний квартиль распределения пациентов в выборке (4,16 мл/мин/1,73 м^2 за год). Изучалась значимость различий и взаимосвязей в группах с высоким (ИС_СКФ ⩾4 мл/мин/1,73 м^2 за год) и низким (ИС_СКФ <4 мл/мин/1,73 м^2 за год) темпом прогрессирования ХБП. При этом не найдены значимые различия по показателю delta HbA_{1c}, являющемуся маркером достижения целей гликемического контроля (p=0,526), что является косвенным подтверждением гипотезы о том, что **весомость гликемического контроля** в прогрессировании ХБП не так велика, как влияние гемодинамических факторов. Парадоксальные результаты получены по качественному показателю наличия события острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе (p=0,034): у пациентов, перенесших инфаркт, ХБП развивается медленнее. С клинических позиций это можно объяснить тем, что абсолютное большинство пациентов, перенесших ОИМ, находятся под усиленным диспансерным наблюдением, получают комплексную ангиопротективную и гиполипидемическую терапию, достигают более жестких терапевтических целей по уровню АД. И этот фактор оказывает большее позитивное влияние, чем собственно перенесенное острое сосудистое событие, что подтверждают результаты американских [7] и отечественных исследований [8]. Полученные данные позволяют выдвинуть предположение о том, что приоритетным аспектом профилактики прогрессирования ХБП при СД 2 типа является как можно более раннее назначение адекватной гипотензивной терапии и коррекции дислипидемии.

Логистическая регрессия. Выделенные на предыдущих этапах клинические признаки, достоверно взаимосвязанные с высоким темпом снижения СКФ, были изучены методом одномерной логистической регрессии, который позволил определить меру влияния диагностически значимых предикторов на темп прогрессирования ХБП. Были определены следующие значимые факторы: длительность заболевания СД и инсулинотерапии, ОИМ в анамнезе, возраст, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующая ретинопатия, пульсация на подколенной артерии, IV группа риска АГ, лечение препаратами сульфонилмочевины (без дифференцированной оценки по фармакологическим группам), антагонистов кальция.

Из показателей гликемического статуса влияние на темп снижения СКФ с невысокой достоверностью продемонстрировал исключительно уровень гликемии (для значений, выявленных во время приема при увеличении показателя на 1 ммоль/л ОШ составило 0,85 (0,71-1,01), p=0,067; для минимального значения, выявленного при самоконтроле, при увеличении на 1 ммоль/л ОШ составило 0,78 (0,62-0,99), p=0,039). В целом полученные данные по многим параметрам идентичны математической модели Nelson R, et al., в которой впервые было показано незначительное влияние фактора компенсации углеводного обмена при ХБП (для уровня HbA_{1c} ОШ составило 1,06) [9]. При этом в отечественном ретроспективном исследовании, посвященном изучению предикторов общего риска развития ХБП при СД 2 типа[2], были получены данные о более значимом влиянии гликемического контроля на абсолютный уровень СКФ: для повышения показателя HbA_{1c} на 1% ОШ составило 1,55 (1,44-1,67), p<0,001. Кроме того, в данной модели среди факторов, показавших значимую взаимосвязь со стадией ХБП, были отмечены женский пол, возраст, ИМТ, HbA_{1c}, СКФ, наличие полинейропатии, инсульта, ампутации, ретинопатии. Анализ результатов перечисленных исследований и их сравнение с полученными данными позволили сделать заключение о том, что изучение оригинального диагностического параметра ИС_СКФ позволяет получить более детальное и точное представление о закономерностях прогрессирования ХБП при СД. Численные значения регрессионных коэффициентов показателей клинического статуса, ОШ и значимость их влияния на темп развития ХБП, значимо отличаются от аналогичных параметров, определенных для статичной картины распределения выборки пациентов с СД по стадиям диабетического поражения почек. В частности, было отмечено, что большая часть предикторов быстрого прогрессирования ХБП ассоциирована с сосудистыми изменениями: наличием ретинопатии, ОИМ в анамнезе, склонности к лабильному течению АГ, отсутствием пульса на магистральных артериях ног. Логистический анализ показателя ОИМ в анамнезе (ОШ 0,11 (0,01-0,83)) подтвердил данные, полученные при сравнении значимости различий в группах различного ИС_СКФ (p=0,034). Более низкая скорость снижения СКФ по-

[2] Викулова О. К. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты применения геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 2021.

Таблица 2

Оценка вклада клинических предикторов в темп снижения СКФ по подгруппам номинальных признаков

Предиктор	Градации	ОШ (95% ДИ)	p	b
Возраст	старше 65/младше 65	0,38 (0,15-0,93)	0,034	-0,98
ИМТ	референс: норма	1,00	1,000	0,00
	избыточная масса тела/норма	0,30 (0,07-1,25)	0,098	-1,21
	ожирение 1/норма	0,18 (0,05-0,63)	0,008	-1,74
	ожирение 2/норма	0,21 (0,05-0,91)	0,037	-1,57
	ожирение 3/норма	0,17 (0,03-1,07)	0,059	-1,76
Стаж СД на момент консультации	референс: более 10 лет	1,00	1,000	0,00
	5-9 лет/референс	162,50 (18,18-1452,24)	0,004	1,98
	до 5 лет/референс	7,22 (1,91-27,28)	0,000	5,09
Стаж инсулинотерапии	референс: более 5 лет	1,00	0,003	0,00
	1-4 года/референс	9,10 (2,50-33,13)	0,001	2,21
	нет/референс	2,53 (0,22-29,29)	0,457	0,93
ОИМ в As	был/не было	0,11 (0,01-0,83)	0,033	-2,25
Ps на подколенной артерии	снижен, отсутствует/есть	0,29 (0,10-0,85)	0,023	-1,24
Ds ретинопатии	есть/нет	0,29 (0,11-0,75)	0,010	-1,25
Группа риска АГ	IV/нет	0,20 (0,06-0,70)	0,012	-1,61
Сульфонилмочевина	есть/нет	3,96 (1,57-9,99)	0,004	1,38
Антагонист кальция	есть/нет	0,09 (0,01-0,68)	0,020	-2,44

Примечание: p — значимость; b — коэффициент регрессии.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, As — анамнез, Ds — диагноз, Ps — пульсация.

сле перенесенного ОИМ может найти объяснение в тщательном диспансерном наблюдении, коррекции дислипидемии и АД у таких больных.

Логичным продолжением представленной регрессионной модели стала разработка **прогностического клинического калькулятора быстрого прогрессирования ХБП**[3]. Для удобства интерпретации количественные переменные клинического статуса разделены на подгруппы номинальных признаков, одна из которых была принята за референс (табл. 2).

Полученные результаты продемонстрировали тесную взаимосвязь высокого темпа снижения СКФ с возрастом старше 65 лет, с небольшой длительностью СД (до 5 лет), лечением препаратами сульфонилмочевины (без дифференцировки по фармакологическим группам — гликлазид, глимепирид, глибенкламид). При назначении инсулинотерапии высокий темп снижения СКФ сохраняется первые 5 лет терапии, в дальнейшем динамика замедляется. Нормальная масса тела сопряжена с более высоким темпом снижения СКФ, тогда как при ожирении темп снижается. Аналогичная ситуация наблюдается у пациентов с АГ: при IV группе риска АГ темп снижения СКФ ниже, чем при АГ без перенесенных острых сосудистых событий. Подобная тенденция

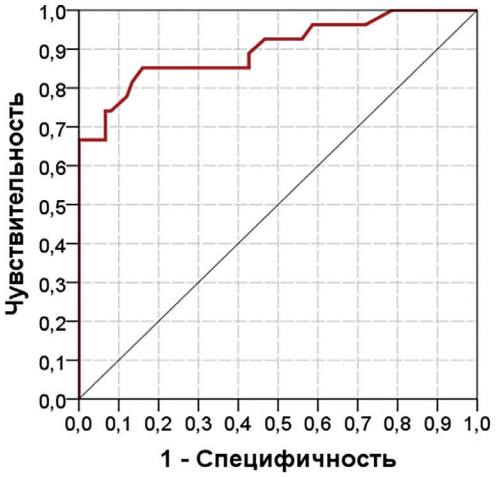


Рис. 1. ROC-кривая прогностического калькулятора темпа прогрессирования ХБП.

прослеживается при наличии ретинопатии, перенесенном ОИМ, облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей. Все эти позиции так или иначе связаны с сосудистыми осложнениями, которые формируются при длительном течении СД. По-видимому, **наиболее быстрое снижение СКФ и прогрессирование ХБП наблюдается на начальных стадиях СД**, что требует особого внимания врача и диктует необходимость раннего назначения нефропротективной терапии [10], адекватной коррекции дислипидемии и АГ.

На основании комплексной оценки клинической значимости предикторам присвоены значения

[3] Первышин Н. А., Лебедева Е. А., Галкин Р. А., Булгакова С. В. Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2022662575 5 июля 2022 г.

баллов. Суммирование значений баллов пациента с СД 2 типа позволяет рассчитать риск прогрессирования ХБП с ИС_СКФ >4 мл/мин/1,73 м^2 за год. Оценка информативности и предсказательной способности калькулятора выполнена путем определения площади под ROC-кривой AUC 0,90 (0,82; 0,98) p<0,001, что характеризует качество методики как весьма высокое (рис. 1).

ROC-кривая имеет характерную ступенчатую форму, матрица классификации продемонстрировала чувствительность 85,2% при специфичности 80,0%, что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 81,4% (121 случай из 150) с высокой статистической значимостью (p<0,001).

Для иллюстрации из генеральной выборки случайным образом выбран пациент XXX 1951г рождения в возрасте 70 лет (18 баллов), с ожирением 1 ст. (ИМТ 32 кг/м^2 6 баллов), с длительностью течения СД 12 лет (18 баллов), не получающий инсулинотерапию (29 баллов), в анамнезе которого не отмечалось ОИМ (18 баллов), без диагноза ретинопатии (18 баллов), со сниженной пульсацией на подколенной артерии (18 баллов), без высокого риска АГ (18 баллов), не получающий лечение препаратами сульфонилмочевины (18 баллов) и антагонистами кальция (18 баллов). Итоговая сумма составила 174 балла, что означает неблагоприятный прогноз высокого темпа прогрессирования ХБП с ИС_СКФ выше 4 мл/мин/1,73 м^2 за год.

Заключение

1. Оригинальный диагностический параметр "Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации" позволяет получить более детальное и точное представление о закономерностях прогрессирования ХБП при СД.

2. Прогностический калькулятор быстрого прогрессирования ХБП позволяет в амбулаторных условиях выделить группу пациентов с риском высокого темпа снижения СКФ, его диагностическая значимость, определяемая площадью под ROC-кривой, AUC составляет 0,90 (0,82; 0,98), p<0,001, что характеризует качество прогноза как весьма высокое.

Литература/References

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020;395(10225):709-33. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
3. Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. Diabetes mellitus. 2011;14(1):81-8. (In Russ.) Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011;14(1):81-8. doi:10.14341/2072-0351-6254.
4. Pervyshin NA, Lebedeva EA, Galkin RA, et al. Analysis of clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus with different levels of glomerular filtration rate. Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya. 2022;22(1):55-63. (In Russ.) Первышин Н. А., Лебедева Е. А., Галкин Р. А. и др. Анализ клинических признаков пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации. Аспирантский вестник Поволжья. 2022;22(1):55-63. doi:10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63.
5. Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA. Outpatient care formalization and informatization for patients with diabetes mellitus. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(3):14-21. (In Russ.) Первышин Н. А., Лебедева И. В., Лебедева Е. А. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом. Профилактическая медицина. 2021; 24(3):14-21. doi:10.17116/profmed20212403114.
6. Pervyshin NA, Galkin RA. Formalized protocol of outpatient admission of patients with diabetes mellitus by an endocrinologist. Preventive medicine. 2018;6(21):87-92. (In Russ.) Первышин Н. А., Галкин Р. А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. Профилактическая медицина. 2018;6(21):87-92. doi:10.17116/profmed20182106187.
7. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? J Am Coll Cardiol. 2002;40:1748-54. doi:10.1016/s0735-1097(02)02483-x.
8. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. Diabetes mellitus. 2018;21(2):105-12. (In Russ.) Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Борель К. Н. и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. Сахарный диабет. 2018;21(2):105-12. doi:10.14341/DM8828.
9. Nelson R, Grams M, Ballew S, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. JAMA. 2019;322(21):2104-14. doi:10.1001/jama.2019.17379.
10. Demidova TYU, Zenina SG. New accents in type 2 diabetes melitus management: early prevention of cardiorenal complications. Therapy. 2020;6(8):55-63. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Зенина С. Г. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений. Терапия. 2020;6(8):55-63. doi:10.18565/therapy.2020.8.55-63.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АРМЭ — автоматизированное рабочее место эндокринолога для амбулаторного приема пациентов, ИМТ — индекс массы тела, ИС_СКФ — индекс снижения скорости клубочковой фильтрации, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Первышин Н. А.* — врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, ORCID: 0000-0002-9609-2725, Лебедева Е. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-6494-3778, Булгакова С. В. — зав. кафедрой эндокринологии и гериатрии, д.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-0027-1786, Галкин Р. А. — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 1, ORCID: 0000-0003-3665-3161.

Рукопись получена 13.03.2023 **Рецензия получена** 04.04.2023
Принята к публикации 10.04.2023

Relationships and Activities: none.

Pervyshin N. A.* ORCID: 0000-0002-9609-2725, Lebedeva E. A. ORCID: 0000-0001-6494-3778, Bulgakova S. V. ORCID: 0000-0003-0027-1786, Galkin R. A. ORCID: 0000-0003-3665-3161.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): n.a.pervyshin@samsmu.ru

Received: 13.03.2023 **Revision Received:** 04.04.2023 **Accepted:** 10.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-15
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Особенности лечения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т. Ю., Кочина А. С.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Лечение сахарного диабета у пожилых людей требует тщательного рассмотрения сопутствующих гериатрических синдромов и хронических заболеваний, которые повышают риск осложнений, включая тяжелую гипогликемию. Индивидуализированный подход к лечению пожилых пациентов заключается в установлении менее строгих целей гликемического контроля и контроля сопутствующих заболеваний с учетом нарушения способностей к самообслуживанию, снижения когнитивных способностей, а также снижения зрения. Целями лечения диабета у пожилых людей считаются поддержание качества жизни и сведение к минимуму симптоматической гипергликемии, риска гипогликемии и побочных эффектов лекарств. В связи с этим все большую популярность набирает концепция депрескрайбинга в лечении пожилых пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пожилые пациенты, коморбидность, саркопения, индивидуализированный подход.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Кочина А. С. Особенности лечения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):36-41. doi: 10.15829/2713-0177-2023-15. EDN CMOVDK

Pecularities of treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T. Yu., Kochina A. S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

The management of diabetes in the elderly requires careful consideration of concomitant geriatric syndromes and chronic diseases that increase the risk of complications, including severe hypoglycemia. An individualized approach to the treatment of elderly patients includes the establishment of less strict goals of glycemic control, blood pressure control, taking into account impaired self-care abilities, cognitive abilities and loss of vision. The goals of diabetes treatment in the elderly are considered to maintain the quality of life and minimize symptomatic hyperglycemia, the risk of hypoglycemia and side effects of medications. In this regard, the concept of deprescribing in the treatment of elderly patients is gaining more and more popularity.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, elderly patients, comorbidity, sarcopenia, individualized approach.

For citation: Demidova T. Yu., Kochina A. S. Pecularities of treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):36-41. doi: 10.15829/2713-0177-2023-15. EDN CMOVDK

Введение

Современные возможности здравоохранения и совершенствование методов лечения и профилактики многих заболеваний способствуют постоянному повышению средней продолжительности жизни населения. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, возраст от 60 до 75 лет относится к пожилому, старческим считают период от 75 до 90 лет, а людей старше 90 лет называют долгожителями [1]. Наряду с повышением показателя средней продолжительности жизни в настоящее время значимым демографическим показателем является ожидаемая продолжительность здоровой жизни. Под данным термином понимается продолжительность жизни человека без каких-либо заболеваний. Этот параметр представляет собой сочетание количества прожитых лет и качества жизни, напрямую зависящего от состояния здоровья человека. В частности, по сравнению с 2000г к 2019г данный показатель увеличился с 58,6 лет до 63,5 лет в 202 из 204 стран [2].

Учитывая успехи здравоохранения в профилактике и лечении многих заболеваний, в контексте обсуждения хронических болезней у пожилых людей

целесообразно рассматривать как нарушения, выявляемые впервые в пожилом возрасте, так и длительно протекающие хронические заболевания. Ярким примером подобного хронического заболевания является сахарный диабет (СД). По данным исследования, проведенного в Испании, 63% пациентов с СД (>90% пациентов с СД 2 типа (СД2)) относятся к группе старше 65 лет [3], а практически треть населения старше 75 лет страдает СД [4].

Несмотря на то, что популяция пожилых пациентов с СД2 является гетерогенной вследствие различий в стаже СД2, функциональном статусе, ожидаемой продолжительности жизни, расовых и этнических особенностях, ряд общих черт объединяет пациентов данной возрастной группы. Пожилые пациенты с СД2 имеют ряд особенностей, отличающих их от молодых пациентов, в связи с чем к лечению данной группы пациентов необходим индивидуальный подход. В частности, пациенты пожилого возраста характеризуются полиморбидностью. Течение сопутствующей патологии отягощается наличием СД, и наоборот, коморбидный фон способствует снижению качества жизни и повышению риска смерти пациентов с СД. Ещё одной отличительной чертой пожилой группы пациентов с диабетом является функциональная зависимость некоторых пациентов, которая проявляется в неспособности к самообслуживанию. Учитывая необходимость регулярного приема медикаментов и введения инсулина, для некоторых пациентов требуется особенно тщательное наблюдение родственников или медицинского персонала.

Особый интерес представляют клинические и патогенетические особенности течения СД2 у пациентов пожилого возраста и связанные с этим риски. В частности, классические проявления СД, такие как полидипсия и полиурия, могут не иметь четкой выраженности у пожилых пациентов в связи с тем, что полидипсия может быть следствием патологии центра жажды, а полиурия может быть привычной в результате нарушений функции мочевыделительной системы. При этом у пациентов пожилого возраста повышен риск побочных эффектов лекарственных препаратов в связи с возраст-ассоциированным снижением функции печени и почек, участвующих в фармакокинетике препаратов [5].

Индивидуализированная стратегия подхода к лечению СД2 у пожилых пациентов в соответствии с алгоритмами специализированной помощи пациентам с СД предусматривает функциональную зависимость и некоторые другие особенности пожилых пациентов (высокий риск гипогликемий, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)) в отношении целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и непрерывного мониторирования глюкозы. Тем не менее отсутствуют четкие рекомендации в отношении ведения пожилых пациентов.

Особенности патофизиологии СД2 у пожилых

В настоящее время существуют данные о том, что прогрессирование инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и некоторых других патогенетических звеньев СД2 ассоциировано не столько с возрастом, сколько с особенностями образа жизни пациентов [6]. Тем не менее закономерным является утверждение о снижении β-клеточной функции пропорционально повышению возраста. Chiu KC, et al. был сделан вывод о снижении β-клеточной функции на 1% с каждым годом жизни пациента с СД2 при условии отсутствия терапии [7]. Несмотря на то, что патогенетические механизмы данного явления не вполне ясны, вероятным является снижение чувствительности рецепторов к инкретиновым гормонам [8], накопление липидов и амилоида в β-клетках [9, 10].

Коморбидность как проблема ведения пожилых пациентов с СД2

По данный Американской кардиологической ассоциации частота ССЗ среди населения в возрасте 40-60 лет составила 35-40%, в то время как среди пациентов от 60 до 80 лет данный показатель составил 75-78%, а среди людей старше 80 лет увеличился до 85% [11]. В группе пациентов пожилого возраста с СД2 наиболее часто встречаются такие ССЗ, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и кардиомиопатия [12].

По данным масштабного исследования NHANES неудовлетворительный гликемический контроль (HbA_{1c} >8,0%), ССЗ и ожирение обуславливали до 85% вероятной инвалидности среди пациентов с СД2, в то время как только на отсутствие удовлетворительного гликемического контроля приходилась 10% вероятность инвалидизации, что подчеркивает необходимость особого внимания коморбидной патологии пациентов с СД2 [13].

Особый интерес представляет взаимосвязь СД2 и саркопении. Известно, что патологические процессы, происходящие в организме пациентов с СД, а именно хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность, повышение уровня цитокинов, митохондриальная дисфункция, способствуют прогрессированию саркопении [14]. С другой стороны, ассоциированные с возрастом изменения в оси гипоталамус-гипофиз-половые железы и гипоталамус-гипофиз-надпочечники, а также снижение инсулиноподобного фактора роста-1 приводят к уменьшению мышечной силы, что способствует изменению чувствительности к инсулину, а также нарушению механизмов защиты от оксидативного стресса и снижению функции митохондрий (рис. 1) [15].

Также в соответствии со статистическими данными распространенной патологией среди пациентов пожилого возраста являются когнитивные нарушения. К факторам риска их развития у пациентов

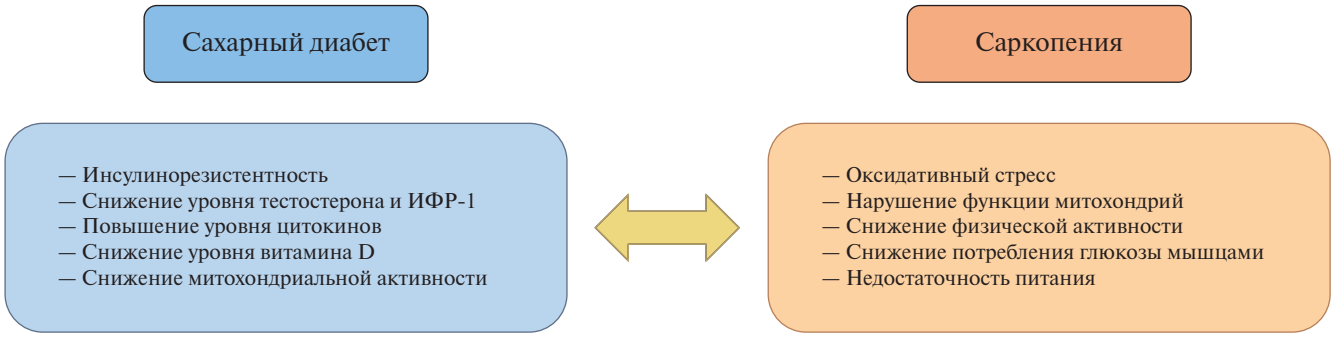


Рис. 1. Патофизиологическая взаимосвязь между СД и саркопенией [15].
Сокращение: ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1.

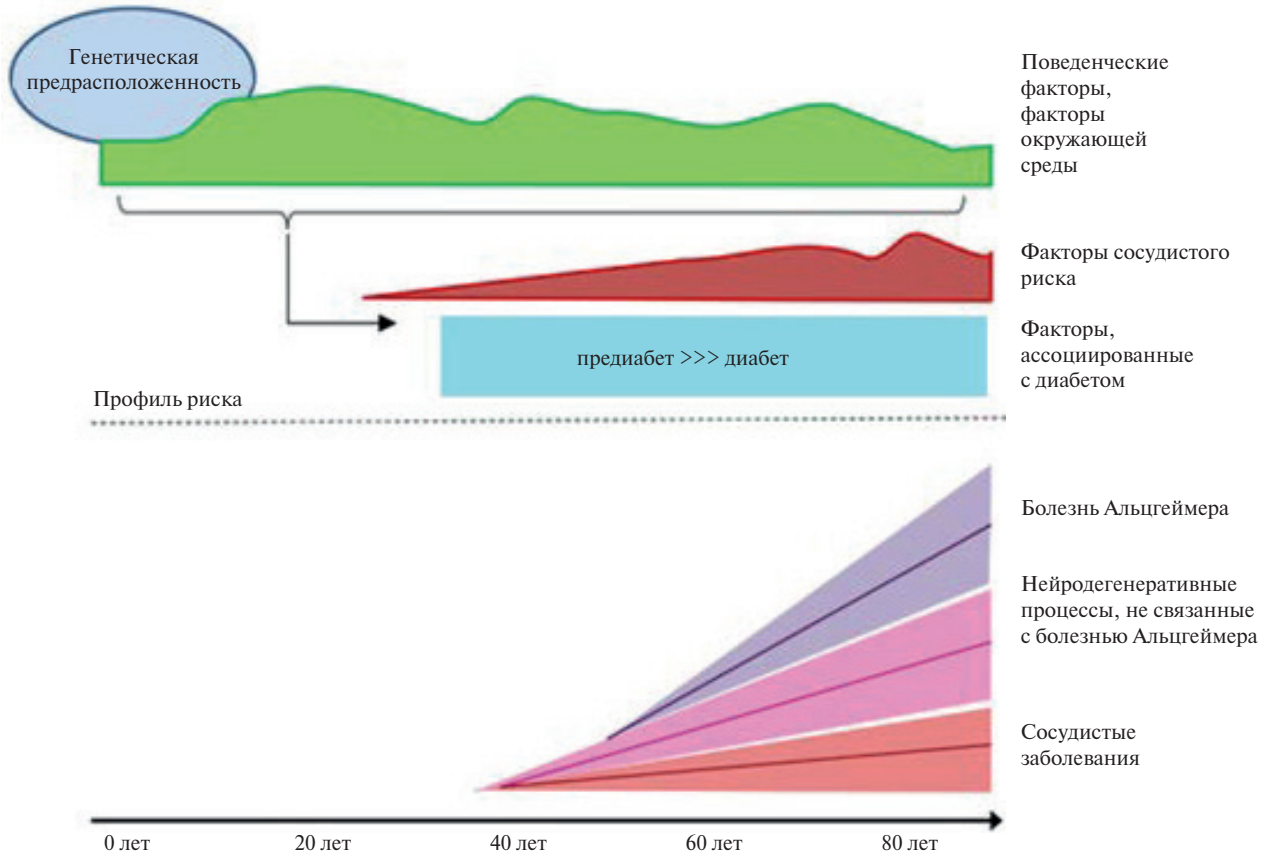


Рис. 2. Факторы риска и предрасполагающая патология деменции при СД2 [16].

с СД2 относят неудовлетворительный гликемический контроль, поражение сосудов, дислипидемию. Основными патогенетическими механизмами является демиелинизация, потеря аксонов, эндотелиальная дисфункция и нарушение гематоэнцефалического барьера, а также нарушения гомеостаза белка амилина (рис. 2) [16].

Особенности ведения пожилых пациентов с СД2

Рекомендации по питанию

Рекомендации по питанию для пожилых пациентов с СД2 должны основываться на индивидуальном подходе с учетом нутритивного статуса, активности пациента, переносимости продуктов. Тем не менее Европейским сообществом питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) рекомендуется употребление 30 ккал на каждый килограмм массы тела в день [17].

Употребление белка в количестве 1,0-1,2 г/сут. рекомендуется с целью профилактики прогрессирования саркопении [18]. Также особое внимание уделяется поддержанию оптимального уровня витамина D в связи с необходимостью профилактики нарушений фосфорно-кальциевого обмена [19]. Количество исследований в отношении необходимости дополнительного приема витаминов C, E, B_6

и B_{12} ограничено. В данный момент имеются данные об отсутствии необходимости скрининга дефицита B_{12} среди пациентов старшей возрастной группы в связи с отсутствием его клинический проявлений. В литературе упоминаются исследования целесообразности рутинного назначения поливитаминных комплексов среди пациентов пожилого возраста с СД2, однако данных об эффективности их применения не получено [20, 21]. Исследования в отношении эффективности полиненасыщенных жирных кислот продемонстрировали противоречивые результаты [22, 23]. Как и в среднем по популяции, высокий уровнем рекомендации имеет назначение Средиземноморской диеты [24].

Рекомендации по физической активности

Эффективность регулярной физической активности (ФА) в профилактике прогрессирования СД2 неоспорима как в группе молодых пациентов, так и в случае пожилых, несмотря на то, что количество исследований в данной группе ограничено. Учитывая, что наиболее существенные патогенетические механизмы прогрессирования СД2 в пожилом возрасте ассоциированы с потерей мышечной массы и повышенным содержанием висцерального жира, можно предполагать, что соблюдение рекомендаций по ФА в группе пожилых пациентов имеет наибольшую эффективность по отношению к остальным возрастным группам [25]. Тем не менее необходимо учитывать, что в группе пожилых пациентов возможен ряд обстоятельств, препятствующих выполнению рекомендаций по ФА, а именно когнитивные нарушения, снижение зрения, тяжесть состояния, обусловленная коморбидной патологией, нарушения опорно-двигательной системы, а также отсутствие мотивации ввиду широкой распространенности депрессии в пожилом возрасте, что необходимо учитывать при индивидуальном подборе оптимального вида физических нагрузок.

В исследовании краткосрочного влияния аэробных тренировок на углеводный обмен в группах молодых и пожилых людей было отмечено эквивалентное повышение концентрации транспортеров глюкозы GLUT-4, а также повышение чувствительности к инсулину [26]. В отличие от данного исследования, в котором ФА выполнялась участниками в течение 7 дней, в работе по изучению долгосрочного влияния ФА на метаболические параметры пациентов с СД2 пациенты разных возрастов придерживались рекомендаций по ежедневной аэробной активности в течение 16 нед. Результатом данного наблюдения также стало повышение концентрации GLUT-4 и повышение митохондриальной активности во всех возрастных группах [27]. Говоря об анаэробных тренировках, следует упомянуть, что данный вид ФА характеризуется эффективностью в отношении профилактики саркопении, а также является предпочтительным для пациентов, которым противопоказаны аэробные нагрузки, к примеру, имеющих нарушения опорно-двигательного аппарата или синдром диабетической стопы [28]. Стратегия индивидуального подбора вида ФА для пожилых пациентов должна учитывать не только коморбидный фон пациента, но еще и высокий риск гипогликемии, постуральной гипотензии, а также низкотравматичных переломов.

Таблица 1

Немедикаментозные меры профилактики осложнений СД2 у пожилых пациентов [29]

Немедикаментозные меры профилактики осложнений СД2 у пациентов пожилого возраста
Физическая активность
Консультирование по вопросам питания
Забота о психическом благополучии
Забота о когнитивном благополучии
Профилактика гипогликемии
Укрепление социальных связей
Профилактика падений

Сокращение: СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таким образом, рекомендации по немедикаментозному лечению и профилактике осложнения СД2 в пожилом возрасте можно объединить в категории (табл. 1).

Медикаментозное лечение

Особенностью подхода к лечению пациентов пожилого возраста с СД2 является индивидуальное определение целей гликемического контроля, а также контроля эффективности лечения сопутствующих заболеваний. В частности, клинические рекомендации различных эндокринологических сообществ сходятся на необходимости установления более высоких цифр HbA_{1c} по сравнению с общей популяцией для функционально зависимых пациентов, имеющих невысокую ожидаемую продолжительность жизни, а также пациентов, имеющих высокий риск гипогликемии [30, 31].

Особое внимание уделяется инсулинотерапии в связи с высоким риском гипогликемии, а также в связи с тем, что инъекционный способ введения требует отсутствия когнитивных нарушений у пациента или регулярного наблюдения за пациентом [32].

Аналогичным образом, ввиду высокого риска гипогликемии, с осторожностью пожилым пациентам должны назначаться препараты сульфонилмочевины [30]. В качестве стартовой терапии рекомендуется метформин в связи с его доказанной эффективностью в отношении снижения риска смерти и сердечно-сосудистых событий, низким риском гипогликемических реакций и нейтральным действием на массу тела [33]. При отсутствии достижения целевых значений при приеме метформина рекомендуется рассмотреть вопрос о добавлении к те-

рапии других таблетированных или инъекционных препаратов.

Тиазолидиндионы могут быть назначены пациентам старшей возрастной группы, однако при их назначении следует помнить о вероятности задержки жидкости в организме. Данный нежелательный эффект может быть скорректирован совместным назначением тиазолидиндионов с другими группами сахароснижающих препаратов [34, 35]. Назначение препаратов из групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2) не сопряжено с риском нежелательных явлений именно в отношении пожилого населения [36, 37]. Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) также могут быть назначены пациентам пожилого возраста, однако в большинстве исследований подчеркивается вероятность развития нежелательных желудочно-кишечных проявлений, в связи с чем рекомендуется уделять особое внимание титрации дозировки препаратов в соответствии с инструкцией [38].

Все большую популярность набирает концепция депрескрайбинга или деинтенсификации сахароснижающей терапии у пациентов пожилого возраста в связи с наличием когнитивных нарушений, высоким риском гипогликемии, а также полиморбидным фоном у ряда представителей данной группы пациентов [39].

Заключение

Лечение пациентов старшей возрастной группы, имеющих СД2, требует индивидуализированного подхода, основанного на наличии сопутствующих заболеваний, когнитивном статусе пациента, его функциональной зависимости от окружающих, а также ожидаемой продолжительности жизни. Ввиду того, что СД2 в большом количестве случаев диагностируется впервые у пациентов старшей возрастной группы, необходимо уделять особое внимание обучению функционально независимых пациентов без выраженных когнитивных нарушений. Участие специалистов различных областей, причем как на уровне врачебной помощи, так и специалистов среднего и младшего медицинского персонала, способствует повышению качества жизни пациентов старшей возрастной группы с СД2 и улучшает прогноз в отношении развития и прогрессирования ассоциированных с СД2 заболеваний, а также продолжительности жизни данных пациентов.

Литература/References

1. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. Advances in Social Sciences Research Journal. 2017;4(6). doi:10.14738/assrj.46.2924.
2. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1160-203. doi:10.1016/S0140-6736(20)30977-6.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Diabetes Study. Diabetologia. 2012;55(1):88-93. doi:10.1007/s00125-011-2336-9.
4. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018;53(2):89-99. doi:10.1016/j.regg.2017.12.003.
5. Mooradian AD. Evidence-Based Management of Diabetes in Older Adults. Drugs Aging. 2018;35(12):1065-78. doi:10.1007/s40266-018-0598-3.
6. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/ or impaired insulin secretion? Diabetes Metab. 2005;31(spec no 2):5S27-5S34.
7. Chiu KC, Lee NP, Cohan PC, Chuang LM. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;53(5):569-75.
8. Novelli M, De Tata V, Bombara M, et al. Age-dependent reduction in GLUT-2 levels is correlated with the impairment of the insulin secretory response in isolated islets of Sprague-Dawley rats. Exp Gerontol. 2000;35(5):641-51.
9. Cnop M, Grupping A, Hoorens A, et al. Endocytosis of low-density lipoprotein by human pancreatic beta cells and uptake in lipid-storing vesicles, which increase with age. Am J Pathol. 2000;156(1):237-44.
10. Haataja L, Gurlo T, Huang CJ, Butler PC. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. Endocr Rev. 2008;29(3):303-16.
11. Benjamin EJ, Muntner P, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139:e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
12. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, et al. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. Int J Environ Res Public Health. 2021;19(1):207. doi:10.3390/ijerph19010207.
13. Pratley RE, Gilbert M. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2012;124(1):133-43. doi:10.3810/pgm.2012.01.2526.
14. Sinclair AJ, Rodriguez-Mañas L. Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions? Can. J. Diabetes. 2016;40:77-83. doi:10.1016/j.jcjd.2015.09.004.
15. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. J. Nutr. Health Aging. 2008;12:433-50. doi:10.1007/BF02982704.
16. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):591-604. doi:10.1038/s41574-018-0048-7.
17. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin. Nutr. 2019;38:10-47. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.024.
18. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. J. Am. Med Dir. Assoc. 2013;14:542-59. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.021.
19. Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, Araki A. Nutrition Management in Older Adults with Diabetes: A Review on the Importance of Shifting Prevention Strategies from Metabolic Syndrome to Frailty. Nutrients. 2020;12:3367. doi:10.3390/nu12113367.
20. Kwok T, Lee J, Ma RC, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B12 supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B12. Clin. Nutr. 2017;36:1509-15. doi:10.1016/j.clnu.2016.10.018.
21. Narayana S, Dass AS, Venkatarathnamma PN. Effect of Vitamin E and omega 3 fatty acids in type 2 diabetes mellitus patients. J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2018;9:32-6. doi:10.4103/japtr.JAPTR_309_17.
22. Okamura T, Hashimoto Y, Miki A, et al. Reduced dietary omega-3 fatty acids intake is associated with sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of KAMOGAWA-DM cohort study. J. Clin. Biochem. Nutr. 2020;66:233-7. doi:10.3164/jcbn.19-85.
23. Jayanama K, Theou O, Godin J, et al. Association of fatty acid consumption with frailty and mortality among middle-aged and older adults. Nutrition. 2020;70:110610. doi:10.1016/j.nut.2019.110610.
24. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. J. Am. Geriatr. Soc. 2018;66:783-8. doi:10.1111/jgs.15251.
25. Amati F, Dube JJ, Coen PM, et al. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. Diabetes Care. 2009;328:1547-9.
26. Cox JH, Cortright RN, Dohm GL, Houmard JA. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. J Appl Physiol. 1999;86:2019-25.
27. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. Diabetes. 2003;52:1888-96.
28. Hovanec N, Sawant A, Overend TJ, et al. Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus: strength of the evidence. J Aging Res. 2012;2012:284635.
29. Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(14):8677. doi:10.3390/ijerph19148677.

30. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1520-74. doi:10.1210/jc.2019-00198.
31. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом". Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
32. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2014;311(22):2315-25.
33. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA. 2019;321(19):1926-7. doi:10.1001/jama.2019.3805.
34. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care. 2004;27(1):256-63.
35. Choi HJ, Park C, Lee YK, et al. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. Osteoporos Int. 2016;27(9):2709-15.
36. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
37. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. Diabetes Care. 2015;38(6):1089-98.
38. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, et al. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;164(2):102-13.
39. Pirela DV, Garg R. De-intensification of diabetes treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2019;25(12):1317-22. doi:10.4158/EP-2019-0303.

СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Кочина А. С.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6826-5924.

Рукопись получена 22.02.2023 **Рецензия получена** 30.03.2023
Принята к публикации 06.04.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Kochina A. S. ORCID: 0000-0002-6826-5924.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anna_kochina_@mail.ru

Received: 22.02.2023 **Revision Received:** 30.03.2023 **Accepted:** 06.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-25
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Особенности течения и осложнений острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа

Зацепина М. Н.[1], Ушанова Ф. О.[1], Богачева Т. Л.[2]

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]ГБУЗ "ГКБ им. В. П. Демихова ДЗМ", Москва, Россия.

Цель. Изучить влияние сахарного диабета (СД) 2 типа (СД2) на клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследовано 102 пациента с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе (41 женщина и 61 мужчина). Сформированы 2 группы: основная группа — пациенты с ИМ и СД2 (n=66) (группа 1), контрольная группа — пациенты с ИМ без СД (n=36) (группа 2). Выполнен сравнительный анализ лабораторных данных, особенностей анамнеза и сопутствующей патологии, осложнений ИМ в группах. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программе "Excel" ("Microsoft"), программы "Statistica 10" ("Statsoft Inc").

Результаты. Средний возраст общей группы составил 68 [43;96] лет, пациентов с СД2 68,5 [43;88] лет, пациентов без СД 67,5 [47;96] лет. Средняя давность ИМ в общей группе составила 13,5 [1;48] лет, среди пациентов с СД — 23 [1;48] года, без СД — 8 [1;34] лет. СД у пациентов статистически значимо коррелировал с наличием стенокардии напряжения в анамнезе (коэфф. V Крамера 0,272, p=0,005). При этом не выявлено достоверной связи СД с перенесенными реваскуляризирующими вмешательствами, такими как стентирование в анамнезе (p=0,088), аортокоронарное шунтирование (p=0,291), а также с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (p=0,09). Средние показатели индекса массы тела оказались сопоставимы в группах с и без СД — 29,7 [19,5;46,9] кг/м^2 и 27,3 [21,3;41,5] кг/м^2, соответственно. Анализ частоты выявления хронической болезни почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2) в группах выявил, что у пациентов с СД2 хроническая болезнь почек различной степени тяжести отмечалось в 59% случаев, а в группе без СД данный показатель составил 53%. Средняя скорость клубочковой фильтрации в группе с СД была ниже, чем в группе 2: 54,5 [24;95] мл/мин/1,73 м^2 vs 58 [21;117] мл/мин/1,73 м^2, но разница оказалась статистически не значимой (p>0,05). СД достоверно коррелировал с наличием у пациентов хронической сердечной недостаточности (коэфф. V Крамера 0,243, p=0,02). В группе с СД достоверно чаще выявлялась низкая фракция выброса по данным эхокардиографии: 58% (n=11) в 1 группе vs 42% (n=8) во 2 группе (p=0,011). Выявлена статистически значимая связь между наличием у пациентов СД и легочной гипертензии по эхокардиографии (коэфф. V Крамера 0,3, p=0,003). А при сравнительном анализе показателей липидного профиля статистически значимой разницы в группах не выявлено.

Заключение. СД у пациентов, перенесших ИМ, чаще был связан со сниженной почечной функцией и наличием у них хронической сердечной недостаточности, а также стенокардии напряжения в анамнезе. Кроме того, пациенты с СД чаще имели ожирение, хотя в целом средний вес пациентов с СД и без него, как и средний возраст, оказались сопоставимы. Полученные данные могут указывать на значимое негативное влияние СД на состояние и прогноз пациентов, перенесших ИМ, что подчеркивает целесообразность полифакторного комбинированного подхода в лечении данных больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, ожирение, коморбидность.

Для цитирования: Зацепина М. Н., Ушанова Ф. О., Богачева Т. Л. Особенности течения и осложнений острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):42-47. doi: 10.15829/2713-0177-2023-25. EDN ZBIIJG

Features of the course and complications of acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus

Zatsepina M. N.[1], Ushanova F. O.[1], Bogacheva T. L.[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]V. P. Demikhov City clinical hospital, Moscow, Russia.

Aim. To study the effect of type 2 diabetes mellitus (DM) on the clinical and anamnestic and laboratory and instrumental characteristics of patients with acute myocardial infarction (MI).

Material and methods. 102 patients with MI (41 women and 61 men) were examined. 2 groups were formed: the main group — patients with MI and DM2 (n=66) (group 1), the control group — patients with MI without DM (n=36) (group 2). A comparative analysis of laboratory data, concomitant diseases,

complications of myocardial infarction in groups was performed. Statistical data processing was performed using the Excel package (Microsoft), Statistica 10 program (Statsoft Inc).

Results. The mean age of the general group was 68 [43;96] years, patients with DM2 68,5 [43;88] years, patients without DM 67,5 [47;96] years. The average duration of MI in the general group was 13,5 [1;48] years, among patients with DM — 23 [1;48] years, without DM — 8 [1;34] years. DM in patients was statistically significantly correlated with a history of exertional angina (Kramer's V coefficient 0,272, p=0,005). At the same time, there was no significant relationship between DM and previous revascularization interventions, such as a history of stenting (p=0,088), coronary artery bypass grafting (CABG) (p=0,291), as well as with stroke (p=0,09). Mean body mass index (BMI) values are found in lesions and without DM — 29,7 [19,5;46,9] kg/m^2 and 27,3 [21,3;41,5] kg/m^2, respectively. An analysis of the frequency of determining CKD (eGFR level <60 ml/min/1,73 m^2) in groups revealed that in patients with type 2 DM, CKD of high severity was detected in 59% of cases, and in the group without DM this indicator was detected in 53%. Mean eGFR in the DM group was lower than in group 2: 54,5 [24;95] ml/min/1,73 m^2 versus 58 [21;117] ml/min/1,73 m^2, but the difference was not statistically detected (p>0,05). DM necessarily correlated with the presence of CHF in patients (Cramer's V coefficient 0,243, p=0,02). In the DM group, low ejection fraction was detected significantly more often according to echocardiography: 58% (n=11) in group 1 versus 42% (n=8) in group 2 (p=0,011). A statistically significant relationship was found between the presence of DM in patients and pulmonary hypertension according to echocardiography (Cramer's V coefficient 0,3, p=0.003). And in a comparative analysis of lipid profile indicators, there was no statistically significant difference in the groups.

Conclusion. DM in post-MI patients was more often associated with reduced renal function and the presence of CHF, as well as a history of exertional angina. In addition, patients with DM were more likely to be obese, although in general, the average weight of patients with and without DM, as well as the average age, were comparable. The data obtained may indicate a significant negative impact of DM on the condition and prognosis of patients who have undergone MI, which underlines the feasibility of a multifactorial combined approach in the treatment of these patients.

Keywords: myocardial infarction, diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease, obesity, comorbidity.

For citation: Zatsepina M. N., Ushanova F. O., Bogacheva T. L. Features of the course and complications of acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):42-47. doi: 10.15829/2713-0177-2023-25. EDN ZBIIJG

Введение

Сердечно-сосудистая смертность занимает первое место в структуре летальности в России и во всём мире, а острый инфаркт миокарда (ИМ) и возникающая впоследствии хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляют собой одну из важнейших проблем актуальной клинической медицины. Причем стремительно повышается распространенность ИМ у лиц молодого возраста, что может быть связано с увеличением вмешательства различных факторов метаболического риска [1].

Одним из значимых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых событий является сахарный диабет (СД). СД в последние годы признан глобальной эпидемией, поразившей >7% населения всего мира, число взрослых с установленным диабетом по данным за 2021г достигает 537 млн [2]. При этом СД 2 типа (СД2) является ведущей причиной как макро-, так и микрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия, однако к моменту диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) зачастую о наличии СД2 у пациента известно не бывает. Тем не менее даже пациенты с вовремя диагностированным СД2 характеризуются очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений с первых же лет наблюдения [3]. Проблема коморбидности СД2 и ИБС, ожирения, хронической болезни почек (ХБП) является одной из самых значимых в современной медицине ввиду их взаимного усугубляющего и ухудшающего прогноз влияния. Обычно данные осложнения развиваются у пациентов с декомпенсированным СД в достаточно ранние сроки, а гипергликемия и резистентность к инсулину среди прочих факторов вносят значительный вклад в атеросклеротические изменения и патогенез макрососудистых осложнений при диабете. В связи с этим у пациентов с СД отмечаются некоторые патофизиологические особенности развития ИБС и ИМ, характеризующиеся быстро прогрессирующим атеросклерозом и тромбозом коронарных артерий, изменением реологических свойств крови, повышенной агрегацией тромбоцитов, усугублением ишемии на фоне автономной нейропатии, а также изменением восприятия боли [4].

Ряд крупных исследований ранее продемонстрировал убедительную связь СД2 с повышенным риском развития ИБС. Так, было установлено, что у пациентов без предшествующего ИМ 7-летний риск ИМ составляет 20,2% и 3,5%, для пациентов с СД2 и без, соответственно. А у пациентов с ИМ в анамнезе 7-летний риск развития ИМ составляет 45,0% и 18,8% для пациентов с СД2 и без, соответственно. Для предиабетических состояний, характеризующихся нарушением гликемии натощак или нарушением толерантности к глюкозе, также была неоднократно продемонстрирована связь с риском ССЗ и повышенной смертностью [5]. В исследованиях у большинства больных нарушение толерантности к глюкозе или СД сочетались с артериальной гипертензией, тахикардией, почечной недостаточностью, абдоминальным ожирением, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией [1]. Гиперинсулинемия, зачастую характерная для пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена, является значи-

мым фактором кардиоваскулярного риска. В физиологических условиях инсулин ингибирует тромбоз и увеличивает фибринолиз, а инсулинорезистентность способствует увеличению агрегации тромбоцитов, тем самым повышая риски развития ССЗ [6]. Наряду с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, непосредственное участие в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений СД принимает также гипергликемия, увеличивая количество активных форм кислорода и других факторов воспаления, инактивирующих оксид азота (NO), на фоне чего возникает гиперпродукция вазоконстрикторов [7].

СД2 также негативно влияет на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). При оценке чрескожных коронарных вмешательств после перенесенного ИМ, пациенты с СД2 имели более высокий 3-летний риск реваскуляризации, рецидива ИМ и смертности по сравнению с пациентами без СД [8]. Также некоторые работы показали, что у пациентов с СД2, которым был имплантирован стент с лекарственным покрытием, чаще развился тромбоз стента [9]. По результатам тредмил-теста, проводимого в рамках одной из работ, в группах пациентов с СД, артериальной гипертензией, перенесенным ИМ отмечена наибольшая частота положительных результатов с отклонениями от нормы на электрокардиограмме [10]. Риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) также доказанно выше среди пациентов с СД2, что было подтверждено в т.ч. в метаанализе 102 проспективных исследований (в 2,3 раза выше риск для ишемического инсульта и в 1,6 раз выше риск для геморрагического инсульта) [11].

В течение последнего десятилетия наблюдается значительный прогресс в контроле гликемии, гликированного гемоглобина, артериального давления и липидного профиля пациентов с СД2, при этом риск ССЗ значительно снизился. Тем не менее развитие сопутствующих осложнений, таких как ХБП, ХСН, дислипидемия, ОНМК, ожирение, может существенно ухудшить прогноз пациента, потому важно вовремя диагностировать данные состояния и не допускать их прогрессирования.

Таким образом, целью нашего исследования стал анализ и сравнение клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов с перенесенным ИМ с наличием СД2 и без него в реальной клинической практике.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование, включавшее 102 пациента, перенесших ИМ (41 женщина и 61 мужчина). Для оценки влияния СД2 на особенности течения ИМ пациенты разделены на 2 группы: основная группа — пациенты с ИМ и СД2 (n=66) (группа 1), контрольная группа — пациенты с ИМ без СД (n=36) (группа 2). Выполнен сравнительный анализ лабораторных данных, коморбидной патологии, осложнений ИМ в группах.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ "Excel" ("Microsoft"), программы "Statistica 10" ("Statsoft Inc"). Распределения признаков в исследуемых группах представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов Me [Q1;Q3], где Me — медиана; Q1 и Q3 первый и третий квартили, и для нормально распределенных признаков в виде среднего значения (M), среднеквадратического отклонения (δ), 95% доверительного интервала. Описание качественных показателей представлено в виде абсолютной и относительной частоты n (%). Для сравнения двух независимых групп использовались непараметрические двусторонние критерии Манна-Уитни и Фишера. Для выявления статистической связи между признаками проводился корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки зависимости качественных признаков вычислялся критерий Крамера. Для сравнения двух зависимых групп признаков использовался Биномиальный критерий. Пороговым уровнем значимости считали 0,05.

Результаты

Средний возраст общей группы составил 68 [43;96] лет, пациентов с СД2 68,5 [43;88] лет, пациентов без СД 67,5 [47;96] лет. Возрастное распределение (по ВОЗ) в группе 1 составило: молодого возраста (18-44 лет) — 2%, среднего возраста (45-59 лет) — 15%, пожилого и старческого возраста (⩾60 лет) — 83%. В группе 2 на группу среднего возраста приходилось 33%, пожилого и старческого возраста — 67%. Средняя давность ИМ в общей группе составила 13,5 [1;48] лет, среди пациентов с СД — 23 [1;48] года, без СД — 8 [1;34] лет. СД у пациентов статистически значимо коррелировал с наличием стенокардии напряжения в анамнезе (коэфф. V Крамера 0,272, p=0,005). При этом не выявлено достоверной связи СД с перенесенными реваскуляризирующими вмешательствами, такими как стентирование в анамнезе (p=0,088), аортокоронарное шунтирование (АКШ) (p=0,291), а также с перенесенным ОНМК (p=0,09). Средние показатели индекса массы тела (ИМТ) оказались сопоставимы в группах с и без СД — 29,7 [19,5;46,9] кг/м^2 и 27,3 [21,3;41,5] кг/м^2, соответственно. При этом ожирение (ИМТ >30 кг/м^2) чаще имели пациенты с СД (44%), в то время как в группе без СД ожирение встречалось в 2 раза реже (22%). Отдельно на основании показателя расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) проанализирована частота наличия ХБП у пациентов. Так, анализ частоты выявления ХБП (уровень рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) в группах выявил, что у пациентов с СД2 ХБП различной степени тяжести отмечалось в 59% случаев, а в группе без СД данный показатель составил 53%. Также средняя рСКФ в группе с СД была ниже, чем в группе 2: 54,5 [24;95] мл/

Таблица 1

Характеристика пациентов, перенесших острый ИМ, внутри основной и контрольной групп

Параметр	С СД (основная группа), n=66	Без СД (контрольная группа), n=36	Значение p
Пол женский	n=29 (44%)	n=12 (33%)	
Пол мужской	n=37 (56%)	n=24 (67%)	
Возраст, n=102			
Средний возраст, лет	68,5 [43;88]	67,5 [47;96]	0,14
18-45 лет	n=1 (2%)	n=0	
46-60 лет	n=10 (15%)	n=12 (33%)	
61+ лет	n=55 (83%)	n=24 (67%)	
Давность ИМ, лет			
Средняя	23 [1;48]	8 [1;34]	0,071
1-10	n=54 (82%)	n=31 (86%)	
11-20	n=8 (12%)	n=5 (14%)	
>20	n=4 (6%)	n=0	
ИМТ, кг/м^2			
Средний ИМТ	29,7 [19,5;46,9]	27,3 [21,3;41,5]	0,129
<30	n=37 (56%)	n=28 (78%)	0,087
⩾30	n=29 (44%)	n=8 (22%)	
Легочная гипертензия (СДЛА >25 мм рт.ст.)	n=25 (38%)	n=25 (69%)	0,003 коэфф. V Крамера 0,302
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,3 [4;13,2]	5,85 [4,93;10,7]	<0,001
ХС, ммоль/л	4,35 [1,8;9,1]	3,6 [2,1;8,1]	0,152
ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2)	n=39 (59%)	n=19 (53%)	0,11
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	54,5 [24;95]	58 [21;117]	0,13

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с СД и без, перенесших острый ИМ

Параметр	С СД (основная группа), n=66	Без СД (контрольная группа), n=36	Значение p
Стентирование, n=42	n=23 (55%)	n=19 (45%)	0,088
АКШ, n=10	n=8 (80%)	n=2 (20%)	0,291
Стенокардия напряжения, n=18	n=16 (89%)	n=2 (11%)	0,005 коэфф. V Крамера 0,272
ОНМК, n=24	n=18 (75%)	n=6 (25%)	0,09
ХСН, n=60	n=33 (55%)	n=27 (45%)	0,02 коэфф. V Крамера 0,243
Дислипидемия, n=28	n=12 (43%)	n=16 (57%)	0,005 коэфф. V Крамера 0,281
АГ, n=99	n=66 (67%)	n=33 (33%)	0,041 коэфф. V Крамера 0,236
Фракция выброса, %			
Средняя ФВ	55 [23;81]	37,5 [17;65]	0,011
Сохранная (⩾50), n=27	n=22 (81%)	n=5 (19%)	
Промежуточная (40-49), n=9	n=5 (56%)	n=4 (44%)	
Низкая (<40), n=19	n=11 (58%)	n=8 (42%)	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

мин/1,73 м^2 vs 58 [21;117] мл/мин/1,73 м^2, но разница оказалась статистически не значимой (p>0,05). Кроме того, при сравнении двух групп, СД достоверно коррелировал с наличием у пациентов ХСН (коэфф. V Крамера 0,243, p=0,02). Более того, в группе с СД достоверно чаще выявлялась низкая фракция выброса по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): 58% (n=11) в 1 группе vs 42% (n=8) во 2 группе (p=0,011). Также выявлена статистически значимая связь между наличием у пациентов СД и легочной гипертензии по ЭхоКГ (коэфф. V Крамера 0,3, p=0,003). А при сравнительном анализе показателей липидного профи-

ля (холестерин общий, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды) статистически значимой разницы в группах не выявлено (табл. 1, 2).

Обсуждение

В данной работе выполнена оценка влияния СД на особенности состояния и клинико-лабораторного портрета пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение для больных с острым ИМ городского стационара, целью которой является повышение информированности специалистов о необходимости более пристального внимания в отношении коморбидных пациентов. Полученные результаты не характеризуются принципиальной научной новизной, однако в очередной раз подчеркивают значимость особенного фокуса внимания на необходимость многофакторного комплексного подхода при СД и ССЗ в реальной клинической практике. Исследование выполнено на основании ретроспективного анализа имеющихся в медицинской документации пациентов данных, что определяло ограниченный перечень возможных параметров для оценки.

На основании полученных данных продемонстрировано, что пациенты с СД2, перенесшие ИМ, в целом характеризуются более выраженной коморбидностью и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Так, например, установлено, что СД у пациентов статистически значимо коррелировал с наличием стенокардии напряжения в анамнезе: среди общего количества пациентов со стенокардией напряжения (n=16), 24% из них имели СД и лишь 6% не имели СД (n=2). Данный результат согласуется с рядом опубликованных ранее работ, так в одном из недавних исследований также было показано, что пациенты с СД2 чаще имеют сопутствующую стенокардию напряжения по сравнению с контрольными группами. При лабораторном исследовании в вышеуказанной работе отмечался более высокий уровень атерогенных фракций липидов, маркеров сосудистого воспаления, глюкозы и гликированного гемоглобина, что может свидетельствовать о наибольшем потенциале развития атеротромботических осложнений [12]. К сожалению, в нашем исследовании оценить фракции липидного профиля не удалось ввиду ретроспективного анализа только представленных в медицинской документации пациентов данных.

В ходе настоящего исследования не установлено значимой связи СД с перенесенными в анамнезе реваскуляризирующими вмешательствами, такими как стентирование и АКШ, что может быть обусловлено недостаточной выборкой пациентов с указанными операциями. Так как, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, СД ассоциирован обычно с распространенным, прогрессирующим вовлечением сосудистого русла. Кроме того, несмотря на общепринятое представление о значимой ассоциации СД2 и ишемического инсульта, в настоящей работе у пациентов с ИМ не выявлено связи СД2 с перенесенным в анамнезе ОНМК. Доказано, что пациенты с СД2 особенно подвержены дегенеративным изменениям мелких сосудов головного мозга, а гипергликемия самостоятельно увеличивает риск возникновения инсульта [13]. СД и гипергликемия в целом увеличивают процессы оксидативного стресса в т.ч. в нервной ткани, что приводит к снижению количества медиаторов с противовоспалительным и нейропротективным эффектом [14, 15].

Установлено, что люди с избыточным весом и ожирением подвержены риску развития ССЗ в разы выше остальной популяции. В то же время ряд исследований продемонстрировал достаточно высокие метаболические риски и в группе с нормальным ИМТ, имеющих избыточное отложение висцеральной жировой ткани [16]. В нашей работе ожирение среди пациентов с СД2 отмечалось у 44% лиц, что в 2 раза превысило данный показатель в группе без нарушений углеводного обмена. Полученный результат может указывать на повышенный кардиометаболический риск при СД2. Однако для эффективной оценки риска ССЗ важно определение метаболического статуса не только по ИМТ, но и другим показателям: ультразвуковое исследование, бодиплетизмография, измерение окружности талии и индекса висцерального ожирения [17], что в нашей работе, в рамках ретроспективного анализа данных, выполнить не представлялось возможным.

Что касается почечной функции, известно, что у людей с СД почти в 2 раза выше шансы развития ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) по сравнению с лицами без диабета [18]. По статистике, не менее чем у трети пациентов с СД наблюдается снижение фильтрационной способности почек. Однако в нашей работе частота выявления ХБП оказалась сопоставимой в группах с СД и без него, что может быть связано, с одной стороны, с малой выборкой пациентов, а с другой, с наличием у всех включенных ИБС, самостоятельно определявшей высокий кардиоренальный риск. Средний показатель рСКФ в группе пациентов с СД по нашим данным все же оказался ниже, однако разница не была статистически значимой. При этом известно, что несмотря на высокие риски, при СД2 достижение целевых значений гликированного гемоглобина и контроль таких традиционных ФР, как снижение массы тела, нормализация артериального давления, значительно снижает риск терминальной ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), что еще раз подчеркивает необходимость тщательного комплексного подхода к ведению пациентов с кардиометаболическими расстройствами [19].

Известно, что континуум ССЗ начинается с ФР, включающих в т.ч. и СД, и прогрессирует до выраженной васкулопатии и дисфункции миокарда, определяющей высокий уровень смертности в популяции. По ре-

зультатам выполненного нами анализа была установлена корреляция СД у пациентов с перенесенным ИМ с наличием у них ХСН. Также у пациентов с СД достоверно чаще регистрировалась низкая фракция выброса по данным ЭхоКГ (фракция выброса ⩽40%) по сравнению с группой контроля. Более того, выявлена связь между наличием у пациентов СД и легочной гипертензии по данным ЭхоКГ. Полученные данные согласуются с рядом опубликованных работ, демонстрирующих повышенный риск ХСН у пациентов с СД, независимо от наличия других кардиоваскулярных ФР данного заболевания. Показано, что СД связан с 2-4-кратным увеличением риска ХСН, причем у больных с СД прогноз ХСН был хуже, чем у пациентов без углеводных нарушений [20, 21]. Описано, что гипергликемия, гиперинсулинемия и резистентность к инсулину играют роль в активации системного воспаления, вызывая изменения в сосудистом гомеостазе, снижение концентрации оксида азота и повышение уровня активных форм кислорода, что ведет к последующей атеротромботической прогрессии и дисфункции миокарда [22]. Из этого следует, что в снижении рисков развития и прогрессирования ХСН чрезвычайно важен общий метаболический многофакторный контроль, включающий раннее выявление и профилактику углеводных нарушений.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что СД у пациентов, перенесших ИМ, чаще был связан со сниженной почечной функцией и наличием у них ХСН, а также стенокардии напряжения в анамнезе. Кроме того, пациенты с СД чаще имели ожирение, хотя в целом средний вес пациентов с СД и без него, как и средний возраст, оказались сопоставимы. Полученные данные могут указывать на значимое негативное влияние СД на состояние и прогноз пациентов, перенесших ИМ, что подчеркивает целесообразность полифакторного комбинированного подхода в лечении данных больных.

Литература/References

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(6):e005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: https://www.diabetesatlas.org.
3. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. Biomed Res Int. 2017:7839101. doi:10.1155/2017/7839101.
4. Cui J, Liu Y, Li Y, et al. Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction: Recent Clinical Evidence and Perspective. Front Cardiovasc Med. 2021;8:644189. doi:10.3389/fcvm.2021.644189.
5. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. Diabetologia. 2005;48(9):1749-55. doi:10.1007/s00125-005-1858-4.
6. Chaudhuri D, Janicke M, Wilson F, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation. 2004;109(7):849-54. doi:10.1161/01.CIR.0000116762.77804.FC.
7. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. J Physiol Pharmacol. 2019;70(6). doi:10.26402/jpp.2019.6.01.
8. Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2012;109(5):629-35. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.018.
9. Kuchulakanti K, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. Circulation. 2006;113(8):1108-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.600155.
10. Bourque JM, Beller GA. Value of Exercise ECG for Risk Stratification in Suspected or Known CAD in the Era of Advanced Imaging Technologies. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(11):1309-21. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.006.
11. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
12. Petelina TI, Musikhina NA, Avdeeva KS, et al. Gender characteristics of lipid profile parameters and markers of vascular inflammation in patients with stable angina pectoris in groups with presence and absence of type 2 diabetes. Klin Lab Diagn. 2021;66(6):325-332. English. doi:10.51620/0869-2084-2021-66-6-325-332.
13. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016;351(4):380-6. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.011.
14. Bloomgarden Z, Chilton R. Diabetes and stroke: An important complication. J Diabetes. 2021;13(3):184-90. doi:10.1111/1753-0407.13142.
15. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018;379:633-644.4. doi:10.1056/NEJMoa1800256.
16. Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. Nat Commun. 2022;13(1):3771. doi:10.1038/s41467-022-30931-2.
17. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. Circ Res. 2020;126(11):1477-500. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
18. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2018;25(2):121-32. doi:10.1053/j.ackd.2017.10.011.
19. Look ARG. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(10):801-9. doi:10.1016/S2213-8587(14)70156-1.
20. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the populationbased Reykjavik study. Diabetes Care. 2005;28:612-16. doi:10.2337/diacare.28.3.612.
21. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1775-83. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.048.
22. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. Diabetes Metab J. 2021;45(2):146-57. doi:10.4093/dmj.2020.0282.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

Зацепина М. Н.* — клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: нет, Ушанова Ф. О. — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5512-6899, Богачева Т. Л. — врач-эндокринолог, ORCID: нет.

Рукопись получена 27.02.2023 **Рецензия получена** 14.04.2023
Принята к публикации 03.05.2023

Relationships and Activities: none.

Zatsepina M. N.* ORCID: none, Ushanova F. O. ORCID: 0000-0001-5512-6899, Bogacheva T. L. ORCID: none.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mita0098@gmail.com

Received: 27.02.2023 **Revision Received:** 14.04.2023 **Accepted:** 03.05.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-14
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Послеоперационный гипотиреоз и динамика массы тела у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба

Дора С. В., Дыгун О. Д., Остроухова Е. Н., Гудиева М. Б., Волкова А. Р.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Послеоперационный гипотиреоз является следствием тиреоидэктомии. Однако наблюдение за пациентами с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) после тиреоидэктомии показывает, что достижение эутиреоза на фоне приема L-тироксина, а также удержание веса в некоторых случаях затруднено или вовсе не удается. Таким образом, изучение тиреоидной функции и динамики массы тела в первый год после выполнения тиреоидэктомии остается актуальной задачей клинической тиреоидологии.

Цель. Изучить тиреоидную функцию и динамику массы тела у пациентов с ДТЗ после различных вариантов оперативного лечения.

Материал и методы. В исследование было включено 310 пациентов с ДТЗ (234 женщины — 75,5% и 76 мужчин — 24,5%), средний возраст составил 46,46±0,99 лет. У всех больных ДТЗ до операции, через 1 мес. и через 1 год после операции оценивали результаты гормонального обследования (содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4), динамику массы тела. Уровни ТТГ, свободного Т4 определялись методом иммуноферментного анализа. Для оценки динамики массы тела через год после операции в зависимости от изменения веса больные были разделены на 3 группы: группа 1 — масса тела уменьшилась более чем на 5%; группа 2 — масса тела не изменилась; группа 3 — масса тела увеличилась более чем на 5%. Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы SPSS 16.0 (SPSS Inc., США).

Результаты. Перед оперативным лечением уровень ТТГ крови был в норме у всех больных, и различий между группами выявлено не было (p=0,94). У пациентов после выполнения субтотальной резекции средний уровень ТТГ крови через 1 мес. после операции был значимо выше (p=0,02), чем у больных, перенесших экстирпацию щитовидной железы (ЩЖ). Через 1 год после оперативного вмешательства всем пациентам был осуществлен контроль ТТГ крови. У пациентов с экстирпацией ЩЖ уровень ТТГ крови был значимо выше по сравнению с больными, у которых была выполнена органосохраняющая операция (p=0,01).

Далее был проанализирован индекс массы тела (ИМТ) в обследованных группах больных. При анализе ИМТ пациентов до и после операции значимых различий в обеих группах выявлено не было: группа 1 — до операции ИМТ 25,67±0,57 кг/м^2, после операции 25,87±0,60 кг/м^2; группа 2 — до операции ИМТ 25,13±0,40 кг/м^2, после операции 25,67±0,46 кг/м^2. В группе 1 отмечалось снижение веса после операции в течение первого года у 14,9% больных, в то время как в группе 2 только у 7,2% больных (p=0,01). Прибавка веса была высокой в обеих группах: в группе 1 — 20,7%, в группе 2 — 29,0%, но в группе после выполнения экстирпации ЩЖ значимо больше (p=0,04). У больных с прибавкой веса была выявлена положительная корреляционная связь между прибавкой веса в течение года и ТТГ крови через 1 год после операции (p=0,02, r=0,247).

Заключение. Полученные результаты говорят о том, что после тиреоидэктомии, выполненной по поводу ДТЗ, у больных отмечается значимо большее увеличение ИМТ и чаще встречается некомпенсируемый гипотиреоз, чем у больных после субтотальной резекции ЩЖ.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, послеоперационный гипотиреоз, экстирпация щитовидной железы, динамики массы тела после тиреоидэктомии.

Для цитирования: Дора С. В., Дыгун О. Д., Остроухова Е. Н., Гудиева М. Б., Волкова А. Р. Послеоперационный гипотиреоз и динамика массы тела у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):48-52. doi: 10.15829/2713-0177-2023-14. EDN SHSQJM

Postoperative hypothyroidism and body weight dynamics in patients operated on for diffuse toxic goiter

Dora S. V., Dygun O. D., Ostroukhova E. N., Gudieva M. B., Volkova A. R.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

Postoperative hypothyroidism is a consequence of thyroidectomy. However, observation of patients with diffuse toxic goiter (DTG) after thyroidectomy shows that achieving euthyroidism while taking L-thyroxine, as well as maintaining weight in some cases, is difficult or not possible at all. Thus, the study of thyroid function and body weight dynamics in the first year after thyroidectomy remains an urgent task of clinical thyroidology.

Aim. To study thyroid function and body weight dynamics in patients with DTG after various types of surgical treatment.

Material and methods. The study included 310 patients with DTG (234 women — 75,5% and 76 men — 24,5%), the average age was 46,46±0,99 years. In all patients with DTG before surgery, after 1 month and 1 year after the operation, the results of hormonal examination (levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free T4), body weight dynamics were evaluated. Levels of TSH and free T4 was determined by enzyme immunoassay. To assess the dynamics of body weight one year after the operation, depending on the change in weight, the patients were divided into 3 groups: group 1 — body weight decreased by more than 5%; group 2 — body weight did not change; group 3 — body weight increased by more than 5%. Statistical analysis of the study results was performed using the SPSS 16.0 program (SPSS Inc., USA).

Results. Before surgical treatment, blood TSH levels were normal in all patients, and there were no differences between the groups (p=0,94). In patients after subtotal resection, the average level of TSH in the blood after 1 month. after surgery was significantly higher (p=0,02) than in patients who underwent extirpation of the thyroid gland (TG). Blood TSH was monitored in all patients 1 year after surgery. In patients with thyroid extirpation, the level of TSH in the blood was significantly higher compared to patients who underwent organ-preserving surgery (p=0,01).

Next, the body mass index (BMI) was analyzed in the examined groups of patients. When analyzing the BMI of patients before and after surgery, there were no significant differences in both groups: group 1 — before surgery BMI 25,67±0,57 kg/m^2, after surgery 25,87±0,60 kg/m^2; group 2 — before surgery BMI 25,13±0,40 kg/m^2, after surgery 25,67±0,46 kg/m^2. In group 1, there was a decrease in weight after surgery during the first year in 14,9% of patients, while in group 2 only in 7,2% of patients (p=0,01). Weight gain was high in both groups: in group 1 — 20,7%, in group 2 — 29,0%, but in the group after thyroidectomy was significantly higher (p=0,04). In patients with weight gain, a positive correlation was found between weight gain during the year and blood TSH 1 year after surgery (p=0,02, r=0,247).

Conclusion. The obtained results suggest that after thyroidectomy performed for DTG, patients have a significantly greater increase in BMI and uncompensated hypothyroidism is more common than in patients after subtotal resection of the thyroid gland.

Keywords: diffuse toxic goiter, postoperative hypothyroidism, extirpation of the thyroid gland, body weight dynamics after thyroidectomy.

For citation: Dora S. V., Dygun O. D., Ostroukhova E. N., Gudieva M. B., Volkova A. R. Postoperative hypothyroidism and body weight dynamics in patients operated on for diffuse toxic goiter. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):48-52. doi: 10.15829/2713-0177-2023-14. EDN SHSQJM

Введение

Послеоперационный гипотиреоз является следствием тиреоидэктомии. Сторонники радикального хирургического лечения считают послеоперационный гипотиреоз единственным предсказуемым результатом операции, легко компенсируемым заместительной терапией и не влияющим на качество жизни (КЖ) пациента [1-3]. Однако наблюдение за пациентами с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) после тиреоидэктомии показывает, что достижение эутиреоза на фоне приема L-тироксина в некоторых случаях затруднено или вовсе не удается [4-6]. Часть пациентов чувствуют себя недостаточно компенсированными, и не все имеют целевые значения тиреотропного гормона (ТТГ) крови [7].

Оптимальная доза L-тироксина имеет решающее значение для восстановления эутиреоза после тотальной тиреоидэктомии. Недостаточная или чрезмерная доза может привести к гипотиреозу или тиреотоксикозу, что связано с рядом симптомов и осложнений [8]. Большое количество исследований посвящены лечению первичного гипотиреоза, а вопросы заместительной терапии L-тироксином после тотальной тиреоидэктомии изучены недостаточно. Синтез и секреция L-тироксина в организме здорового человека происходят только в щитовидной железе (ЩЖ) и составляют примерно 100 мг в сут. [9]. Суточная продукция трийодтиронина составляет примерно 30 мкг (20% синтезируется в ЩЖ, а 80% — путем дейодинации тироксина в экстратиреоидных тканях) [4]. Не все ткани организма одинаково способны конвертировать тироксин в трийодтиронин, который является активной формой тиреоидных гормонов [4].

Важной проблемой КЖ после оперативного лечения ДТЗ является увеличение массы тела пациентов в послеоперационном периоде [10]. В 2015г Kelderman-Bolk N, et al. показали, что КЖ снижается у пациентов с гипотиреозом, получающих лечение L-тироксином, и связано с более высокой массой тела [11]. В 2015г Elfenbein DM, et al. сравнили увеличение массы тела у двух групп пациентов. Первую группу составили больные, перенесшие тиреоидэктомию по поводу отсутствия ремиссии ДТЗ, вторая группа больных подверглась тиреоидэктомии после неэффективной радиойодтерапии. В группе 2 масса тела продолжала увеличиваться после достижения эутиреоза, тогда как в группе 1 вес стабилизировался. Данные изменения массы тела авторы объясняют более длительным течением болезни во 2 группе больных ДТЗ. Rotondi M, et al. в 2014г в своей работе сделали заключение о том, что тиреоидэктомия ассоциирована со значимым увеличением массы тела [13]. Прибавка веса была диагностирована у 58,4% больных и максимальна была через 40-60 дней после операции. Однако есть и противоположные данные. Исследование, проведенное Glick R, et al. [14], показало, что тиреоидэктомия не ассоциирована с увеличением массы тела после операции.

Таким образом, изучение тиреоидной функции и динамики массы тела в первый год после выполнения тиреоидэктомии остается актуальной задачей клинической тиреоидологии.

Таблица 1

Показатели функционального состояния ЩЖ у прооперированных пациентов ДТЗ

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
ТТГ крови до операции (мМЕ/л)	1,78±0,53	1,26±0,26	0,94
ТТГ крови через 1 мес. после операции (мМЕ/л)	3,83±0,36	2,96±0,31	**0,02**
ТТГ крови через 1 год после операции (мМЕ/л)	3,22±0,97	6,36±1,43	**0,01**
p	$p_{(ТТГ исходно — ТТГ через 1 мес.)}$=**0,04** $p_{(ТТГ исходно — ТТГ через 1 год)}$=0,05 $p_{(ТТГ через 1 мес. — ТТГ через 1 год)}$=0,72	$p_{(ТТГ исходно — ТТГ через 1 мес.)}$=0,05 $p_{(ТТГ исходно — ТТГ через 1 год)}$=**0,002** $p_{(ТТГ через 1 мес. — ТТГ через 1 год)}$=**0,01**	–

Примечание: группа 1 — выполнена субтотальная резекция щитовидной железы по методике Е. С. Драчинской; группа 2 — экстирпация щитовидной железы; p — достоверность различий.

Сокращение: ТТГ — тиреотропный гормон.

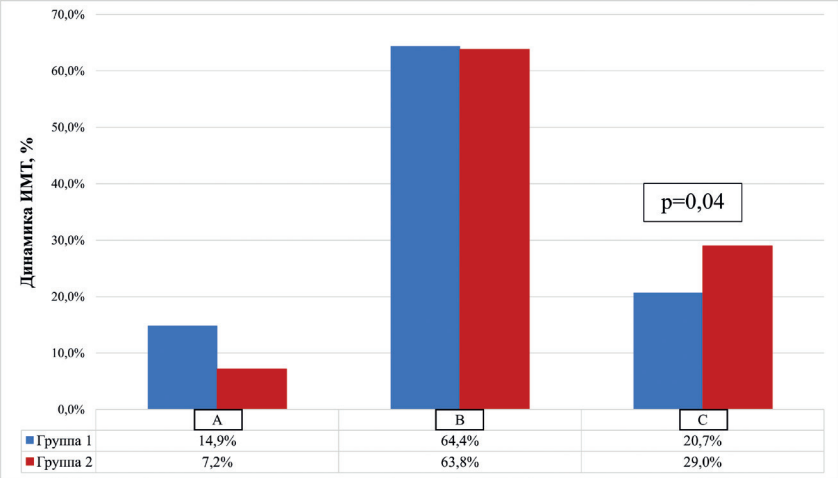


Рис. 1. Динамика ИМТ через 1 год после оперативного лечения ДТЗ в зависимости от объема операции.

Примечание: группа 1 — выполнена субтотальная резекция щитовидной железы (операция по методике Е. С. Драчинской — послеоперационный объем ЩЖ составляет 4-8 см^3), группа 2 — экстирпация ЩЖ; A – уменьшение массы тела через 1 год после операции; B – отсутствие изменений массы тела через 1 год после операции; C – увеличение массы тела через 1 год после операции; p — достоверность различий.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЩЖ — щитовидная железа.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО "Первый Санкт- Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова". Лабораторные исследования выполнены в Центральной клинико-диагностической лаборатории ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

У всех больных ДТЗ до операции, через 1 мес. и через 1 год после операции оценивали результаты гормонального обследования (содержание ТТГ, свободного Т4), динамику массы тела. Уровни ТТГ, свободного Т4 определялись методом иммуноферментного анализа.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела, измеренной в килограммах, к росту в метрах, возведенных в квадрат (кг/м^2). За нормальную массу тела принимали ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2; ИМТ 25,0- 29,9 кг/м^2 расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали ИМТ, равный ⩾30 кг/м^2. Для оценки динамики массы тела через год после операции в зависимости от изменения веса больные были разделены на 3 группы: группа 1 — масса тела уменьшилась более чем на 5%; группа 2 — масса тела не изменилась; группа 3 — масса тела увеличилась более чем на 5%.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы SPSS 16.0 (SPSS Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и U-теста Манна-Уитни, соответственно. Частотные показатели в независимых выборках сравнивали с помощью критерия Пирсона χ^2, а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы <5 с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

В исследование было включено 310 пациентов ДТЗ (234 женщины — 75,5% и 76 мужчин — 24,5%),

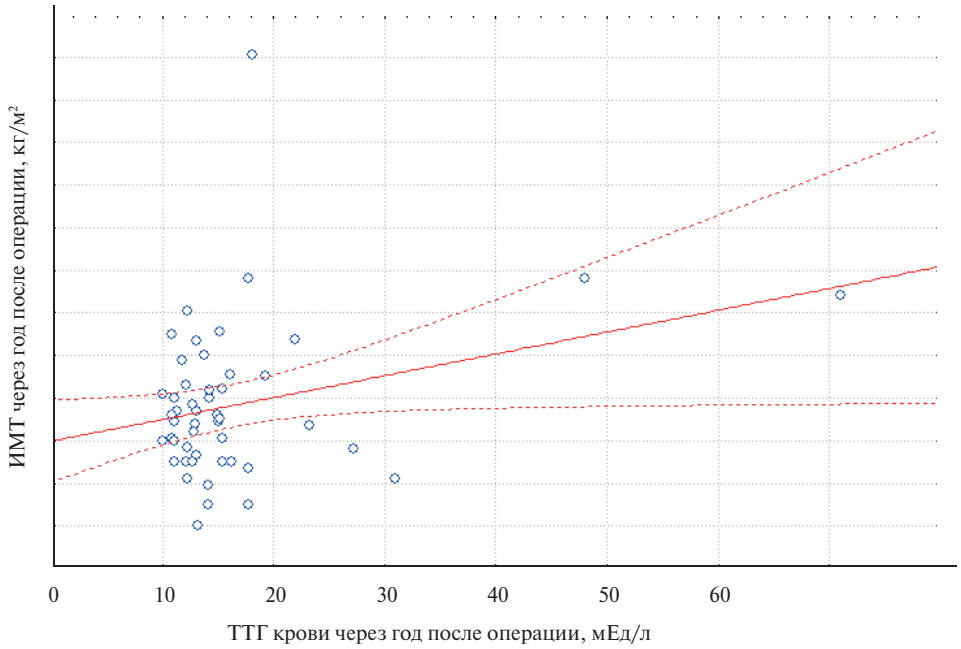


Рис. 2. Корреляционная связь ИМТ с уровнем ТТГ крови через 1 год наблюдения.
Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ТТГ — тиреотропный гормон.

средний возраст составил 46,46±0,99 лет. В зависимости от объема оперативного лечения больные ДТЗ были разделены на 2 группы: группа 1 — была выполнена органосохраняющая операция (субтотальная резекция ЩЖ по Е. С. Драчинской) (n=192); группа 2 — выполнена экстирпация ЩЖ (n=118). Показатели тиреоидного статуса у этих пациентов были оценены до операции, через 1 мес. после операции и через 1 год, результаты представлены в таблице 1.

Перед оперативным лечением уровень ТТГ крови был в норме у всех больных и различий между группами выявлено не было (p=0,94). У пациентов после выполнения субтотальной резекции средний уровень ТТГ крови через 1 мес. после операции был значимо выше (p=0,02), чем у больных, перенесших экстирпацию ЩЖ. Вероятно, это обусловлено тем, что пациентам, которым была выполнена экстирпация ЩЖ, сразу назначалась терапия L-тироксином в расчете на массу тела, в то время как после органосохраняющей операции только у части больных (19%) был назначен L-тироксин. Всем пациентам со значением ТТГ крови выше нормы была скорректирована доза L-тироксина. Через 1 год после оперативного вмешательства всем пациентам был осуществлен контроль ТТГ крови. У пациентов с экстирпацией ЩЖ уровень ТТГ крови был значимо выше по сравнению с больными, у которых была выполнена органосохраняющая операция (p=0,01).

Корреляционный анализ показал, что повышение уровня ТТГ крови не зависело от возраста пациента (p=0,608, r=0,055). В группе 1 (оперативное лечение по Е. С. Драчинской) средний возраст на момент операции варьировал от 25 до 71 года и в среднем составил 41,32±1,50 лет; в группе 2 (выполнена экстирпация ЩЖ) — от 23 до 77 лет и в среднем составил 43,02±2,91 года. Таким образом, лица репродуктивного возраста также имели повышение уровня ТТГ крови.

Далее был проанализирован ИМТ в обследованных группах больных. При анализе ИМТ пациентов до и после операции значимых различий в обеих группах выявлено не было: группа 1 — до операции ИМТ 25,67±0,57 кг/м^2, после операции 25,87±0,60 кг/м^2; группа 2 — до операции ИМТ 25,13±0,40 кг/м^2, после операции 25,67±0,46 кг/м^2.

Однако при анализе динамики веса при различных вариантах операции были выявлены отличия (рис. 1).

Как видно из представленных данных, в группе 1 отмечалось снижение веса после операции в течение первого года у 14,9% больных, в то время как в группе 2 только у 7,2% больных (p=0,01). Прибавка веса была высокой в обеих группах: в группе 1 — 20,7%, в группе 2 — 29,0%, но в группе после выполнения экстирпации ЩЖ значимо больше (p=0,04).

У больных с прибавкой веса была выявлена положительная корреляционная связь между прибавкой веса в течение года и ТТГ крови через 1 год после операции (p=0,02, r=0,247), рисунок 2.

Полученные результаты говорят о том, что после тиреоидэктомии, выполненной по поводу ДТЗ, у больных отмечается значимо большее увеличение ИМТ и чаще встречается некомпенсируемый гипотиреоз, чем у больных после субтотальной резекции ЩЖ.

Заключение

В связи с высокой вероятностью рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ в настоящее время как в РФ, так и в странах Европы выполняется экстирпация ЩЖ. Следствием такой операции является формирование гипотиреоза с назначением пожизненной заместительной терапии L-тироксином. Среди пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия, в 30,4% случаев, несмотря на прием L-тироксина, сохранялся гипотиреоз. Среднее значение ТТГ в группе этих пациентов составило 6,36±1,43 мМЕ/л, что превышает целевые значения ТТГ. Изучение динамики ИМТ прооперированных больных показало, что прибавка веса была высокой в обеих группах: в группе 1 — 20,75%, в группе 2 — 29,0%, но в группе с экстирпацией ЩЖ значимо больше. У больных с прибавкой веса была выявлена положительная корреляционная связь между прибавкой веса в течение года и ТТГ крови через 1 год после операции (p=0,02, r=0,247). Таким образом, экстирпация ЩЖ ассоциирована с некомпенсируемым гипотиреозом и прибавкой веса, что в целом отражает неблагоприятный метаболический профиль. Требуется тщательное наблюдение за пациентами после экстирпации ЩЖ по поводу ДТЗ, контроль массы тела, достижение целевых значений ТТГ.

Литература/References

1. Vanushko VE, Fadeev V. Hypothyroidism as an outcome of surgical treatment of diffuse toxic goiter. Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of polyclinic doctor. 2012;(6):43-5. (In Russ.) Ванушко В. Э., Фадеев В. Гипотиреоз как исход хирургического лечения диффузного токсического зоба. Справочник поликлинического врача. 2012;(6):43-5.
2. Lebedeva DV, Iljicheva EA, Grigorjev EG. The modern aspects of surgical treatment of diffuse toxic goiter. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2019;158(3):28-35. (In Russ.) Лебедева Д. В., Ильичева Е. А., Григорьев Е. Г. Современные аспекты хирургического лечения диффузного токсического зоба. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019;158(3):28-35. doi:10.34673/ismu.2020.40.59.005.
3. Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS, et al. Surgical Treatment of Graves' Disease: a Consensus among Endocrinologists and Surgeons. Doctor.Ru. 2019;4(159):46-8. (In Russ.) Петунина Н. А., Трухина Л. В., Мартиросян Н. С. и др. Хирургическое лечение болезни Грейвса: консенсус эндокринолога и хирурга. Доктор.Ру. 2019;4(159):46-8. doi:10.31550/1727-2378-2019-159-4-46-48.
4. Ismailov SI, Akbutayev AM, Elov AA. Quality of life of patients on the background of therapy with thyroxine and combination of thyroxine and triiodothyronine after total thyroidectomy for grave's disease. International Journal of Endocrinology. 2014;61(5):52-5. (In Russ.) Исмаилов С. И., Акбутаев А. М., Элов А. А. Качество жизни пациентов на фоне терапии тироксином и комбинацией тироксина и трийодтиронина после тотальной тиреоидэктомии вследствие болезни Грейвса. Международный эндокринологический журнал. 2014;61(5):52-5.
5. Tsai SH, Chien SC, Nguyen PA, et al. Incidences of Hypothyroidism Associated With Surgical Procedures for Thyroid Disorders: A Nationwide Population-Based Study. Front Pharmacol. 2019;10:1378. doi:10.3389/fphar.2019.01378.
6. Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine Therapy in Thyrodectomized Patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;11:626268. doi:10.3389/fendo.2020.626268.
7. Khryshchanovich VYa. The estimation of the quality of life parameters of patients with primary postoperative hypothyroidism in — dependence on L-thyroxine dosage. Medicinskij zhurnal = Medical journal. 2005;11(1):103-5. (In Russ.) Хрыщанович В. Я. Оценка качества жизни пациентов с первичным послеоперационным гипотиреозом, принимающих L-тироксин. Медицинский журнал. 2005;11(1):103-5.
8. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012;172(10):811-7. doi:10.1001/archinternmed.2012.1159.
9. Dunn D, Turner C. Hypothyroidism in Women. Nurs Womens Health. 2016;20(1):93-8. doi:10.1016/j.nwh.2015.12.002.
10. Boj-Carceller D, Sanz-París A, Sánchez-Oriz E, et al. Treatment of subclinical hyperthyroidism: effect on body composition. Nutr Hosp. 2015;32(5):2331-7. doi:10.3305/nh.2015.32.5.9660.
11. Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):507-15. doi:10.1530/EJE-15-0395.
12. Elfenbein DM, Schneider DF, Havlena J, et al. Clinical and socioeconomic factors influence treatment decisions in Graves' disease. Ann Surg Oncol. 2015;22(4):1196-9. doi:10.1245/s10434-014-4095-6.
13. Rotondi M, Croce L, Pallavicini C, et al. Body weight changes in a large cohort of patients subjected to thyroidectomy for a wide spectrum of thyroid diseases. Endocr Pract. 2014;20(11):1151-8. doi:10.4158/EP14125.OR.
14. Glick R, Chang P, Michail P, et al. Body weight change is unpredictable after total thyroidectomy. ANZ J Surg. 2018;88(3):162-6. doi:10.1111/ans.14421.

ДТЗ — диффузный токсический зоб, ИМТ — индекс массы тела, КЖ — качество жизни, ТТГ — тиреотропный гормон, ЩЖ — щитовидная железа.

Отношения и деятельность: нет.

Дора С. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8249-6075, Дыгун О. Д. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-8991-0323, Остроухова Е. Н. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-6542-7959, Гудиева М. Б. — к.м.н., врач-хирург НИИ скорой и неотложной медицинской помощи, ORCID: 0009-0008-2094-9666, Волкова А. Р. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-5189-9365.

Рукопись получена 20.01.2023 **Рецензия получена** 17.03.2023
Принята к публикации 28.03.2023

Relationships and Activities: none.

Dora S. V.* ORCID: 0000-0002-8249-6075, Dygun O. D. ORCID: 0000-0001-8991-0323, Ostroukhova E. N. ORCID: 0000-0002-6542-7959, Gudieva M. B. ORCID: 0009-0008-2094-9666, Volkova A. R. ORCID: 0000-0002-5189-9365.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doras2001@mail.ru

Received: 20.01.2023 **Revision Received:** 17.03.2023 **Accepted:** 28.03.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-16
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Клинический случай тяжелого течения болезни Грейвса

Измайлова М. Я., Белова К. М., Торосян С. В.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Дисфункция щитовидной железы как по типу гипотиреоза, так и гипертиреоза иллюстрирует многообразие клинической картины, имитирующие различные заболевания со стороны практически всех систем, и в связи с чем своевременная диагностика заболеваний щитовидной железы зачастую может представлять сложности. В настоящей работе описан клинический случай течения болезни Грейвса с развитием тиреотоксического криза. Несвоевременная постановка диагноза привела к развитию такого тяжелого осложнения, ассоциированного с высокой летальностью.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, тиреотоксический криз, дифференциальная диагностика, антитела к рТТГ, шкала BWPS, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Измайлова М. Я., Белова К. М., Торосян С. В. Клинический случай тяжелого течения болезни Грейвса. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):53-58. doi: 10.15829/2713-0177-2023-16. EDN UBAOEW

A clinical case of severe Graves' disease

Izmailova M. Ya., Belova K. M., Torosyan S. V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Thyroid dysfunction, both in terms of the type of hypothyroidism and hyperthyroidism, illustrates the diversity of the clinical picture, which mimics various diseases from almost all systems and, therefore, timely diagnosis of thyroid diseases can often be difficult. This paper describes a clinical case of HD with the development of a thyrotoxic crisis. Late diagnosis led to the development of such a severe complication associated with high mortality.

Keywords: Graves' disease, thyrotoxicosis, thyrotoxic crisis, differential diagnosis, antibodies to RTG, BWPS scale, atrial fibrillation.

For citation: Izmailova M. Ya., Belova K. M., Torosyan S. V. A clinical case of severe Graves' disease. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):53-58. doi: 10.15829/2713-0177-2023-16. EDN UBAOEW

Введение

Тиреотоксикоз — это клинический синдром, обусловленный повышенным содержанием в крови гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Болезнь Грейвса (БГ) или диффузный токсический зоб (ДТЗ) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), клинически проявляющееся диффузным поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия) [1].

По имеющимся данным на сегодняшний день известно, что частота встречаемости БГ составляет 20-30 случаев на 100 тыс. человек, приблизительно у 3% женщин и 0,5% мужчин в течение жизни развивается ДТЗ [2]. Однако клиническое течение ДТЗ у мужчин характеризуется более агрессивным течением по сравнению с лицами женского пола и быстрым развитием ассоциированной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и глаз наряду с выраженной диффузной гиперплазией ЩЖ. Пик заболеваемости БГ приходится на пациентов в возрасте 30-60 лет. Частота развития клинически явной ЭОП при ДТЗ составляет 30-50% и характеризуется наличием ряда глазных симптомов: Грефе, Кохера, Штельвана, Дальримпля [3, 4]. Однако крайне тяжелое течение ЭОП, сопровождающееся выраженным экзофтальмом, развивается редко — всего в 5% случаев. Таким образом, тиреотоксикоз при БГ чаще встречается у женщин молодого возраста, характе-

ризуется увеличением размера ЩЖ и ассоциирован с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [5].

Дисфункция ЩЖ как по типу гипотиреоза, так и гипертиреоза иллюстрирует многообразие клинической картины, маскирующие различные заболевания со стороны практически всех систем, и в связи с чем своевременная диагностика ДТЗ зачастую может представлять сложности. Диагноз ДТЗ становится очевидным при наличии так называемой "мерзебургской" триады (зоб, экзофтальм и тахикардия) [6]. Однако описанные симптомы наблюдаются только у 50% пациентов. Повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, дрожь в теле, слабость, утомляемость, учащенное сердцебиение, нарушение ритма сердца, непереносимость тепла, диарея и потеря веса — обнаруживаются более чем у половины пациентов. Таким образом, наличие у тиреотоксикоза "масок" — симптомов поражения органов и систем, имитирующих другие заболевания, затрудняет диагностику. В свою очередь, дифференциальная диагностика в рамках данного синдрома до сих пор остается крайне актуальной [7].

Известно, что существует тесная связь между заболеваниями ЩЖ и развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому особый интерес представляет изучение влияния тиреотоксикоза на кардиальную патологию. Влияние тиреоидных гормонов на сердце может быть как прямым, так опосредованным, через активацию симпатоадреналовой системы. Итак, гормоны ЩЖ вследствие нарушения работы саркоплазматического ретикулума кальций-зависимого аденозинтрифосфата, натрий и калиевых каналов увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сократительную способность миокарда с последующим повышением сердечного выброса и развитием систолической гипертензии [7]. В свою очередь, в ответ на это происходит снижение системного сосудистого сопротивления и постнагрузки, активация ренин-ангиотензиновой системы и, соответственно, повышение реабсорбции натрия, и задержка воды с увеличением преднагрузки и развитием гипертрофии левого желудочка [8]. Результатом представленного каскада патологических процессов является повышение потребности тканей в кислороде с развитием ишемии миокарда и недостаточности кровообращения. Также, по некоторым эпидемиологическим данным, было установлено, что нарушение ритма сердца по типу фибрилляции сердца может быть единственным и первым проявлением тиреотоксикоза, которое встречается у 10-25% пациентов данной когорты и ассоциировано с высоким риском развития ишемического инсульта [9, 10]. Таким образом, кардиальная патология, в частности ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, могут быть замаскированными проявлениями тиреотоксикоза, а повышенная настороженность к многообразию клинической картины со стороны практически всех систем является маркером ранней диагностики данного эндокринного расстройства [7].

Несвоевременная диагностика и лечение ДТЗ может привести к развитию тиреотоксического криза (ТК) — осложнению, для которого характерна полиорганная недостаточность и высокая смертность [11]. Несмотря на успехи современной медицины, летальность при ТК варьирует от 20-30%. Так, например, при анализе историй болезни пациентов с тиреотоксикозом, протекающим на фоне заболевания ЩЖ, в 1 из 6 случаев госпитализация была связана с ТК, а риск смерти от резвившихся осложнений повышался в 12 раз [12].

Распознавание часто встречающихся симптомов и атипичных проявлений заболевания позволяет своевременно диагностировать ТК и назначить эффективную терапию. Еще в 1993г Burch HB и Wartofsky предложили балльную шкалу оценки клинических проявлений тиреотоксикоза (Burch-Wartofsky point scale, BWPS) для диагностики ТК на основе оценки клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной системы (табл. 1) [13]. При суммарной оценке баллов результат ⩾60 баллов представляет собой очень высокую вероятность наличия ТК; диапазон в промежутке 45-60 баллов свидетельствует о высокой вероятности развития ТК; результат от 25 до 44 баллов предупреждает о надвигающемся ТК, а сумма <25 соответствует маловероятному развитию криза [13]. Таким образом, созданная в конце прошлого столетия шкала BWPS позволяет еще до исследования уровня гормонов ЩЖ оценить вероятность развития ТК.

Итак, наличие маскирующих заболевание "масок" и разнообразие клинических симптомов требует интеграцию междисциплинарного подхода и использование дополнительных унифицированных критериев диагностики. Представленный клинический случай демонстрирует сложность своевременной диагностики ТК на фоне БГ у молодого пациента.

Клинический случай

Пациент Н., 23 лет, поступил в отделение эндокринологии ГБУЗ города Москвы "ГКБ им. В. П. Демихова ДЗМ" с жалобами на учащённое сердцебиение, чувство удушья.

В анамнезе ДТЗ с ноября 2019г. В августе 2020г появились вышеописанные жалобы: боль и чувство кома в горле, повышение температуры, в связи с чем неоднократно обращался к терапевту. Был выставлен диагноз "Хронический тонзиллит" и реко-

мендована антибиотикотерапия. Наблюдался у гастроэнтеролога по поводу хронического гастрита, с жалобами на боли в эпигастральной области, потери массы тела на 2 кг в течение 2 нед. на фоне сохранённого аппетита (рост 160 см, вес 53 кг, индекс массы тела (ИМТ) 20,7 кг/м^2) и периодически появляющуюся диарею. Также отмечал нервозность, эмоциональную лабильность, головные боли, которые связывал с хронической усталостью, однако за медицинской помощью не обращался. Далее на фоне вышеперечисленных жалоб почувствовал ухудшение состояния, которое проявлялось тошнотой, рвотой до 10 раз в сутки, учащенным сердцебиением (ЧСС 150 уд./мин), повышением температуры до 38,7° С, снижением массы тела на 4-5 кг (вес 47 кг) за 7-10 дней, пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии с направительным диагнозом "Бактериальная кишечная инфекция". В течение 2 дней проводилась антибиотикотерапия, гастропротективная, регидратационная и дезинтоксикационная инфузионная терапия. В связи с незначительным улучшением состояния и сохранением клинических симптомов было проведено комплексное обследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию, эхокардиографию, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ЩЖ и паращитовидных желез, а также гормональное исследование крови для оценки функции ЩЖ.

Данные лабораторных анализов:

Общий и биохимический анализ крови — в пределах референсных значений.

Результаты лабораторного исследования ЩЖ (2019г): тиреотропный гормон (ТТГ) — 0 мМЕ/л (0,4-4,0), свободный Т4 >6,16 нг/мл (0,89-1,76), свободный Т3 >30 пг/мл (1,8-4,2), антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) — 824,5 МЕ/мл (до 30), антитела к рТТГ (АТ к рТТГ) — 886,1 МЕ/л (табл. 2).

Результат УЗИ ЩЖ: ультразвуковые признаки ДТЗ и увеличения объема ЩЖ (41,5 см^3). Картина диффузно-усиленного сосудистого кровотока в режиме цветового допплеровского картирования.

По результатам дополнительных инструментальных методов обследования: эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография, рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, патологических изменений не выявлено. Также пациент был консультирован врачом-офтальмологом: диагностирована ЭОП в неактивной фазе.

Таким образом, на основании результатов клинических и лабораторных данных пациенту был выставлен диагноз: "Диффузный токсический зоб 2 ст. (V-41,5 см^3). Манифестный тиреотоксикоз, тяжёлое течение с развитием тиреотоксического криза". Назначено лечение тиреостатиками в дозировке 120 мг в первые 3 сут. в сочетании с внутривенной глюкокортикоидной терапией. За время нахождения в стационаре отмечалось улучшение состояния в виде снижения ЧСС до 90 уд./мин и прибавки в весе 2-3 кг.

После выписки из стационара продолжил терапию тиамазолом 80 мг в сут. В контрольном гормональном анализе крови наблюдалось снижение гормонов ЩЖ (св. Т3 и св. Т4). На УЗИ ЩЖ отмечалось снижение интенсивности кровотока и уменьшение объема железы до 26,1 см^3.

Пациент регулярно наблюдался у эндокринолога и с наступлением клинико-лабораторной ремиссии был переведен на схему "блокируй и замещай", которую получал регулярно до марта 2020г: тирозол 10 мг, L-тироксин 50 мкг. Данную терапию самостоятельно отменил в связи с улучшением состояния. Однако в мае 2020г возобновил лечение по рекомендации эндокринолога, при этом динамический контроль гормонов ЩЖ не проводился. В ноябре 2020г отметил ухудшение состояния и нарастание жалоб на повышенное потоотделение, общую слабость и утомляемость, чувство удушья, в связи с чем в плановом порядке был госпитализирован в ГКБ им. В. П. Демихова. Из анамнеза известно, что в течение длительного времени курит до 1 пачки сигарет в день.

Результаты физикального обследования во время пребывания в стационаре (2020г): Рост: 160 см. Вес: 43 кг. ИМТ 16,7 кг/м^2 (дефицит массы тела). Кожные покровы обычной окраски. ЩЖ диффузно увеличена, умеренной плотности, безболезненная, подвижная. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 15 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 92 уд./мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 125/80 мм рт.ст.

При оценке общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи клинически значимых отклонений выявлено не было. При иммунохимическом исследовании отмечалось значительное повышение уровня ТТГ (25,8 мкМЕ/мл), АТ-ТПО (507 МЕ/л), АТ к рТТГ (25,67 МЕ/л) при нормальных значениях гормонов ЩЖ (св. Т4 — 0,71 нг/дл, св. Т3 — 3,65 пг/мл) (табл. 2).

Результат УЗИ ЩЖ: определяется картина диффузной гиперплазии с признаками гиперваскуляризации паренхимы. Общий объём железы — 34 см^3.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторного и инструментального исследования пациенту выставлен диагноз: ДТЗ 2 ст. (по ВОЗ). Медикаментозный гипотиреоз. Дефицит массы тела (ИМТ 16,7 кг/м^2).

Учитывая молодой возраст, длительное течение заболевания, некомплаентность пациента на фоне высоких АТ к рТТГ и признаков сдавления органов шеи была рекомендована радиойодтерапия (РЙТ). Для подготовки к радикальному лечению в стационаре были отменены тирозол и L-тироксин, а для

Таблица 1

Балльная шкала (BWPS)

Параметр	Клинические проявления	Баллы
1. Температура, ° С	<37,6	5
	37,7-38,2	10
	38,3-38,8	15
	38,9-39,0	20
	39,1-39,9	25
	>40	30
2. Центральная нервная система	Отсутствуют	0
	Легкое возбуждение	10
	Делирий, психоз, вялость	20
	Судороги или кома	30
3. Желудочно-кишечный тракт	Отсутствуют	0
	Диарея, тошнота, рвота или боли в животе	10
	Желтуха	20
4. Провоцирующий фактор	Нет	0
	Да	10
5. Сердечно-сосудистая система:		
— Частота сердечных сокращений (уд./мин)	99-100	5
	101-109	10
	110-119	15
	120-129	20
	130-139	25
	⩾140	30
— Хроническая сердечная недостаточность	Отсутствует	0
	Легкая	5
	Умеренная	10
	Тяжелая	15
— Мерцательная аритмия	Нет	0
	Да	10

контроля ЧСС были назначены β-блокаторы в дозировке 2,5 мл. При выписке пациент был информирован об альтернативном методе лечения — тиреоидэктомии при наличии противопоказаний или невозможности проведения РЙТ. Также, учитывая наличие дефицита массы тела и длительное течение тиреотоксикоза, для исключения вторичного остеопороза в плановом порядке рекомендован контроль фосфорно-кальциевого обмена: уровня фосфора, общего кальция, паратгормона и витамина D [14]. Рекомендовано питание с увеличением калорийности (дробное питание 5-6 раз, суточная калорийность рациона 1500-2600). При наличии глазных симптомов в послеоперационном периоде показана консультация офтальмолога и УЗИ или мультиспиральная компьютерная томография глазных орбит.

Обсуждение

В представленном клиническом случае в дебюте заболевания мы наблюдали картину замаскированных симптомов тиреотоксикоза. Пациент на фоне стресса отмечал ухудшение состояния, проявляющееся рядом клинических симптомов: снижением массы тела, учащенным сердцебиением, признаками кишечной инфекции (тошнотой, рвотой, повышением температуры, диареей), гастроэнтеритом. Из анамнеза было известно, что пациент неоднократно обращался за медицинской помощью к врачам разных специальностей. Наличие широкого спектра неспецифических симптомов затрудняло диагностику стертого течения заболевания ЩЖ. Таким образом, несвоевременное выявление ДТЗ привело к прогрессированию заболевания и развитию осложнения — ТК.

При дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся симптомами тиреотоксикоза, необходимо комплексно оценивать анамнез пациента, клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных исследований. БГ представляет собой аутоиммунное заболевание, специфическим маркером которого является наличие высокого титра АТ к рТТГ. Также при проведении гормонального исследования крови характерным является определение высокого уровня гормонов ЩЖ (Т4 и Т3) и низкого уровня ТТГ. Также в клиническом анализе крови, при длительно про-

Таблица 2

Гормональное исследование крови в динамике

Параметр	[1]2019г	[2]2020г	Референсные значения	Единицы измерения
ТТГ	0	25,8	0,4-4,0	мМЕ/л
св. Т3	>30	3,65	1,8-4,2	пг/мл
св. Т4	>6,16	0,71	0,89-1,76	нг/мл
АТ к ТПО	824,5	507	<35	МЕ/мл
АТ к рТТГ	886,1	25,67	0-1,75	Ме/л

Примечание: [1] — момент манифеста заболевания, [2] — период повторной госпитализации.

Сокращения: АТ к рТТГ — антитела к рецепторам тиреотропного гормона, АТ к ТПО — антитела к тиреопероксидазе, св. Т3 — свободный Т3, св. Т4 — свободный Т4, ТТГ — тиреотропный гормон.

текающем тиреотоксикозе, могут быть признаки, характерные для нормоцитарной или железодефицитной анемии. При проведении УЗИ ЩЖ при БГ характерно наличие диффузно увеличенной, с умеренной плотностью и сниженной эхогенностью, ткани ЩЖ. При проведении аускультативного исследования ЩЖ может выслушиваться систолический шум из-за усиления кровоснабжения органа. На сцинтиграфии может наблюдаться диффузное усиление захвата изотопа. Клинически значимым для БГ является наличие ЭОП и претибиальной микседемы, однако следует помнить, что ЭОП может проявляться не только параллельно, но и предшествовать манифестации ДТЗ.

В отношении категории пожилых пациентов следует помнить, что симптомы тиреотоксикоза у них выражены слабо. В клинической картине доминирует сердечно-сосудистая патология: сердцебиение, нарушение сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения, а также признаки психического расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита и слабость. При этом необходимо учитывать, что у 20% пациентов тиреотоксикоз манифестирует впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий, в связи с чем все пациенты с нарушение ритма должны быть обследованы на предмет наличия тиреотоксикоза.

Согласно системе оценок Burch HB и Wartofsky (табл. 1), вероятность развития ТК у данного пациента была очень высокой и соответствовала 65 баллам. К сожалению, в настоящее время нет валидированных критериев или тестов, которые позволяют предположить ТК. Следовательно, повышенная насторожённость к широкому спектру клинических симптомов, ассоциированных с патологией ЩЖ, является лучшей гарантией быстрой диагностики.

Таким образом, с учетом наличия высокого титра АТ к рТТГ, рецидива тиреотоксикоза, наличия симптомов сдавления органов шеи, признаков ЭОП, дефицита массы тела и низкой комплаентности, пациенту была рекомендована радикальная терапия радиоактивным йодом. Кроме того, с пациентом проведена беседа о негативном влиянии курения, которое является известным фактором риска прогрессирования и более тяжелого течения ДТЗ и ЭОП. Известно, что содержащиеся в табаке тиоцианаты ингибируют активность тиреоидной пероксидазы и активность Na/I-транспортера, отвечающего в норме за накопление йода в ЩЖ [15, 16]. Таким образом, избыточное накопление солей тиоциановой кислоты может спровоцировать развитие тяжелых офтальмологических осложнений, таких как: перфорация роговицы, диплопия, офтальмоплегия, кератопатия и нейропатия зрительного нерва.

Поскольку у всех методов лечения есть относительные и абсолютные противопоказания, а также риски развития осложнений, обсуждение с пациентом терапевтических возможностей является ключом к контролю над заболеванием и устойчивому долгосрочному здоровью. Длительная (в течение 18-24 мес.) тиреостатическая терапия может быть назначена пациентам с небольшим увеличением ЩЖ, при развитии рецидива повторное назначение курса такой терапии нецелесообразно. Существует 2 схемы лечения БГ: "блокируй" и "блокируй и замещай". Причем следует отметить, что вторая схема не имеет явных преимуществ перед монотерапией и практически не влияет на частоту рецидивов, поэтому может быть назначена при сложности подбора доз тиреостатиков.

При развитии рецидива после курса терапии тиреостатиками (в течение 12-18 мес.) пациентам показана терапия радиоактивным йодом и хирургическое лечение. В свою очередь, целью радикального лечения является достижение стойкого гипотиреоза с дальнейшим назначением заместительной гормональной терапии L-тироксином, что способствует улучшению контроля заболевания и качества жизни пациентов. Также важно информировать пациентов о развитии возможных побочных эффектов тиреостатиков. При развитии клинических признаков желтухи, жидкого стула, темной мочи, лихорадки, фарингита или цистита — необходимо отменить терапию. При выявлении нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1{,}5\times10^9$/л) или агранулоцитоза (абсолютное количество нейтрофилов $<0{,}5\times10^9$/л) прием тиреостатиков не возобновляется [17]. При нормализации лейкоцитарной формулы и улучшении состояния показано проведение РЙТ

или, при наличии противопоказаний — тиреоидэктомия [18].

Терапия радиоактивным йодом при БГ является предпочтительной в связи с тем, что отличается высокой эффективностью и безопасностью. Данный метод проводится при развитии рецидива после адекватно подобранной консервативной терапии и при наличии противопоказаний для приема тиреостатиков (лейкопения, аллергические реакции). Также РЙТ показана в случае отсутствия условий для медикаментозной терапии и невозможности ведения пациента в послеоперационном периоде. Среди абсолютных противопоказаний к проведению РЙТ является беременность, период лактации и непереносимость йода [19]. К относительным противопоказаниям относят: ЭОП в активной стадии (проведение РЙТ возможно при параллельной иммуносупрессии преднизолоном), большие размеры зоба с симптомами сдавления органов шеи и средостения, обострение острой и хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также общее тяжелое состояние. Кроме того, пациента необходимо информировать о возможном развитии нежелательных эффектов, таких как: боль в области шеи, отек, сиалоаденит.

Таким образом, выбор тактики ведения пациента с БГ должен быть персонализированным, учитывающим как общее состояние, тяжесть течения заболевания, так и личные предпочтения и социальный статус.

Заключение

БГ является одним из распространенных и часто встречающихся аутоиммунных заболеваний. Характерным для данного заболевания является наличие мерзербургской триады, включающей зоб, тахикардию и экзофтальм. Однако в клинической практике врача встречаются пациенты, у которых отсутствуют признаки стойкого тиреотоксикоза. Наличие ряда неспецифических симптомов, указывающих на патологию различных систем органов, затрудняет постановку правильного диагноза. Таким образом, несвоевременная диагностика заболевания пролонгирует начало терапии и способствует формированию "терапевтического окна", во время которого возможно развитие осложнений.

Литература/References

1. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(2):287-304. doi:10.1016/j.ecl.2021.12.004.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(1):101387. doi:10.1016/j.beem.2020.101387.
3. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. Eur Thyroid J. 2022;11(6):e220189. doi:10.1530/ETJ-22-0189.
4. Cyranska-Chyrek E, Olejarz M, Szczepanek-Parulska E, et al. Severe unilateral orbitopathy in a patient with Hashimoto's thyroiditis — a case report. BMC Ophthalmol. 2019;19(1):9. doi:10.1186/s12886-018-1018-5.
5. Vale C, Neves JS, von Hafe M, et al. The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. Cardiovasc Drugs Ther. 2019;33(2):179-88. doi:10.1007/s10557-019-06870-4.
6. Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):52. doi:10.1038/s41572-020-0184-y.
7. Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
8. Brown J, Cham MD, Huang GS. Storm and STEMI: a case report of unexpected cardiac complications of thyrotoxicosis. Eur Heart J Case Rep. 2020;4(6):1-5. doi:10.1093/ehjcr/ytaa414.
9. Ali H, Sarfraz S, Hassan L, Ali H. Atrial Fibrillation as an Initial Presentation of Apathetic Thyroid Storm. Cureus. 2021;13(9):e17786. doi:10.7759/cureus.17786.
10. Ahmad M, Reddy S, Barkhane Z, et al. Hyperthyroidism and the Risk of Cardiac Arrhythmias: A Narrative Review. Cureus. 2022;14(4):e24378. doi:10.7759/cureus.24378.
11. Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
12. De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical Review and Update on the Management of Thyroid Storm. Mo Med. 2022;119(4):366-71.
13. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22:263-77.
14. Păduraru DN, Ion D, Carsote M, et al. Post-thyroidectomy Hypocalcemia — Risk Factors and Management. Chirurgia (Bucur). 2019;114(5):564-70. doi:10.21614/chirurgia.114.5.564.
15. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:615993. doi:10.3389/fendo.2020.615993.
16. Schatz MJ, McGeehan BC, Maguire MG, Briceño CA. Tobacco counseling in the setting of thyroid eye disease. Arq Bras Oftalmol. 2022;85(1):13-8. doi:10.5935/0004-2749.20220003.
17. Tomkins M, Tudor RM, Smith D, Agha A. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and agranulocytosis in a patient with Graves' disease. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2020;2020:19-0135. doi:10.1530/EDM-19-0135.
18. Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for Thyroidectomy as Treatment for Graves Disease. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019;12:1179551419844523. doi:10.1177/1179551419844523.
19. Illouz F, Luton D, Polak M, et al. Graves' disease and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(6):636-46. doi:10.1016/j.ando.2018.08.004.

АТ к рТТГ — антитела к рецепторам тиреотропного гормона, АТ к ТПО — антитела к тиреопероксидазе, БГ — болезнь Грейвса, ДТЗ — диффузный токсический зоб, ИМТ — индекс массы тела, рТТГ — рецептор тиреотропного гормона, РЙТ — радиойодтерапия, ТК — тиреотоксический криз, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩЖ — щитовидная железа, ЭОП — эндокринная офтальмопатия, BWPS — Burch-Wartofsky point scale.

Отношения и деятельность: нет.

Измайлова М. Я.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1385-0245, Белова К. М. — ординатор 2 года кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9603-5886, Торосян С. В. — ординатор 2 года кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: нет.

Рукопись получена 03.03.2023 **Рецензия получена** 04.04.2023
Принята к публикации 24.04.2023

Relationships and Activities: none.

Izmailova M. Ya.* ORCID: 0000-0002-1385-0245, Belova K. M. ORCID: 0000-0002-9603-5886, Torosyan S. V. ORCID: none.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): maremizm@gmail.com

Received: 03.03.2023 **Revision Received:** 04.04.2023 **Accepted:** 24.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-12
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Сложности диагностики первичного гиперальдостеронизма

Демидова Т. Ю., Титова В. В.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) характеризуется избыточной секрецией альдостерона, неподконтрольной регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Избыточная секреция альдостерона приводит к развитию гипертензии, гипокалиемии и специфическому повреждению сердечно-сосудистой системы и почек. На данный момент ПГА считается наиболее частой причиной вторичной артериальной гипертензии, хотя ранее его рраспространённость была недооценена. Наиболее частыми причинами ПГА являются аденома и гиперплазия надпочечников. Важность своевременной диагностики ПГА заключается не только в достижении стабильного контроля артериального давления, но и предотвращения негативных эффектов прямого влияния избытка альдостерона на сердечно-сосудистую систему и почки. Отношение альдостерона к ренину длительно являлось выборочным тестом для скрининга ПГА, однако сложность его интерпретации, отсутствие четких разграничений и разнообразие единиц измерения затрудняют его оценку, что заставило некоторых исследователей искать новые способы скрининга ПГА. Дифференциальная диагностика между идиопатической гиперплазией надпочечников (ИГН) и альдостеронпродуцирующей аденомой (АПА) имеет важное значение для выбора соответствующего лечения. Следовательно, для выявления подтипа ПГА необходимо проведение визуализирующих исследований, таких как компьютерная томография, и катетеризация надпочечниковых вен с исследованием концентрации альдостерона. Подтип ПГА определяет оптимальное лечение — хирургическое при АПА или фармакологическое при ИГН, с использованием таких препаратов, как антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, идиопатическая гиперплазия надпочечников, альдостеронпродуцирующая аденома, гипокалиемия, альдостерон-рениновое соотношение.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Титова В. В. Сложности диагностики первичного гиперальдостеронизма. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):59-68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-12. EDN ZIIQBY

Difficulties in diagnosing primary hyperaldosteronism

Demidova T. Yu., Titova V. V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Primary hyperaldosteronism (PA) is a disorder with excessive secretion of aldosterone, uncontrolled of regulation of the renin-angiotensin system. Excess secretion of aldosterone leads to the development of hypertension, hypokalemia and specific damage to the cardiovascular system and kidneys. The prevalence of PA was previously underestimated, but at the moment, according to studies, it is the most common cause of secondary arterial hypertension. The most common causes of PA are adrenal adenoma and adrenal hyperplasia. The importance of timely diagnosis of PA lies not only in solving the problem of high blood pressure, but because of the extremely adverse effect of excess aldosterone on the cardiovascular system and kidneys, which can even lead to death. The aldosterone-to-renin ratio (ARR) has long been a selective test for PA screening, but the complexity of its interpretation, the lack of clear cut-off level, and the confusion of measurement units make it difficult to evaluate, which has led some researchers to look for new ways for PA screening. The distinction between idiopathic adrenal hyperplasia (IAH) and aldosterone-producing adenoma (APA) is important for choosing the appropriate treatment. Therefore, imaging exams such as computed tomography and invasive studies such as adrenal catheterization are required to identify the PA subtype. Depending on the subtype of PA, it is necessary to use the optimal treatment — surgical for APA or pharmacological for hypertension, using drugs such as mineralocorticoid receptor antagonists.

Keywords: primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, idiopathic adrenal hyperplasia, aldosterone-producing adenoma, hypokalemia, aldosterone-renin ratio.

For citation: Demidova T. Yu., Titova V. V. Difficulties in diagnosing primary hyperaldosteronism. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):59-68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-12. EDN ZIIQBY

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) представляет собой заболевание надпочечников, характеризующееся гиперсекрецией альдостерона, относительно автономной по отношению к основным регуляторам секреции (ангиотензин II, концентрация калия в плазме), и не подавляется натриевой нагрузкой. Этиология ПГА сложна и до конца не изучена, среди основных причин его развития выделяют аденому надпочечников, одностороннюю или двустороннюю идиопатическую гиперплазию надпочечников (ИГН), редкими причинами являются карцинома надпочечников или наследственный семейный гиперальдостеронизм (СГ) [1]. Основные причины ПГА и их распространенность указаны в таблице 1.

Ранее считалось, что ПГА является редкой причиной гипертонии [2], на данный момент распространенность ПГА составляет 5-10% всех пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [3-11]. ПГА чаще встречается у пациентов с тяжелой АГ (высокое нормальное артериальное давление (АД) — 5,5%, 1 стадия — 4,2%, 2 стадия — 10,2%, 3 стадия — 16,4%) [3] или гипокалиемией (28,1% vs 4,3% при нормокалиемии) [12]. Однако выявляемость ПГА остается недостаточной, хотя ранняя диагностика и соответствующее лечение могут предотвратить долгосрочные осложнения гипертонии, такие как сердечно-сосудистые и почечные заболевания, распространенность которых выше у пациентов с ПГА по сравнению с пациентами с эссенциальной гипертензией сопоставимыми по возрасту, полу и АД [13-18]. Длительно недиагностированный ПГА часто приводит к развитию хронической болезни почек [19]. У пациентов с ПГА повышен риск инсульта, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [1, 17, 18]. Кроме того, диагноз ПГА повышает риск диабета, метаболического синдрома и гипертрофии левого желудочка [20]. Своевременная диагностика и специфическое лечение пациентов с ПГА позволяет нормализовать или снизить АД, уменьшает количество необходимых антигипертензивных препаратов [21] и снижает риски нарушения функции органов-мишеней [22-25].

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением ПГА является АГ. Степень гипертонии обычно от умеренной до тяжелой и может быть резистентной к гипотензивной терапии. Считавшаяся ранее характерной для ПГА гипокалиемия присутствует у 9-37% пациентов [5, 9] и проявляется нарушениями нервно-мышечной проводимости: мышечная слабость, судороги, парестезии, угасание сухожильных рефлексов, возможны головные боли [24]. Гипокалиемия проявляется также расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение сократительной функции миокарда, дилатация полостей сердца, появление нарушений ритма сердца, определенные изменения электрокардиограммы (уширение комплекса QRS, снижение сегмента ST, депрессия или инверсия зубца T, выраженный зубец U) [5, 6]. Нарушение концентрационной функции почек, вызванное гипокалиемией, может привести к полиурии и никтурии [25].

Диагностика ПГА

Клинические рекомендации Международного общества эндокринологов выделяют несколько групп пациентов, которых следует обследовать на наличие ПГА: пациенты с устойчивым АД >150/100 мм рт.ст. при каждом из трех измерений, полученных в разные дни, с АГ (АД >140/90 мм рт.ст.), резистентной к трем стандартным антигипертензивным препаратам (включая диуретик) или контролируемым АД (<140/90 мм рт.ст.) при приеме четырех или более антигипертензивных препаратов; пациенты с гипертензией в сочетании со спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемией; пациенты с гипертензией и инциденталомой надпочечников; пациенты с гипертензией и апноэ во сне; пациенты с гипертензией и семейным анамнезом ранней АГ или нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте (<40 лет); и всех гипертоников первой степени родства пациентов с ПГА [1].

Учитывая низкую частоту тестирования пациентов с АГ на наличие ПГА и низкую его выявляемость, некоторые авторы рекомендуют проводить скрининг у всех пациентов с АГ независимо от наличия у них других признаков, начиная с впервые выявленной гипертензии [26-28]. Скрининг на ПГА также настоятельно рекомендуется в случаях гипертензии у детей, поскольку распространенность СГ I типа высока и не всегда сопровождается гипокалиемией [29, 30].

Диагностика ПГА включает скрининг, подтверждающий тест, визуализацию и определение подтипа. В качестве скрининга в большинстве зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ПГА [1, 31-35] используется определение соотношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы (АРП) или прямой концентрации ренина (ПКР) плазмы (альдостерон-рениновое соотношение, АРС). Как правило, тестирование можно проводить на фоне продолжающейся гипотензивной терапии, не дожидаясь ее отмены, без ограничения потребления соли и при поддержании нормокалиемии. Антигипертензивные препараты, которые влияют на концентрацию ренина и альдостерона, могут быть связаны с ложноотрицательными и ложноположительными результатами. В случае получения сомнительных результатов следует повторить тест на фоне коррекции гипотензивной терапии с отменой препаратов, которые могут влиять на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), и заменой их на те, что имеют ми-

Таблица 1

Типы первичного альдостеронизма и их распространенность

Тип первичного альдостеронизма	Частота случаев
АПА	30%
Двусторонняя ИГН	60%
Первичная (односторонняя) гиперплазия надпочечников	2%
Альдостеронпродуцирующая адренокортикальная карцинома	<1%
СГ	
СГ I типа (ГЗГА)	<1%
СГ II типа (АПА или ИГН)	<6%
СГ III типа (зародышевые мутации *KCNJ5*)	<1%
СГ IV типа (мутации зародышевой линии *CACNA1H*)	<0,1%
Эктопическая АПА или альдостеронпродуцирующая карцинома	<0,1%

Сокращения: АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, ГЗГА — глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, СГ — семейный гиперальдостеронизм.

Таблица 2

Препараты с минимальным влиянием на уровень альдостерона

Лекарственная группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Комментарий
Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	Верапамил, пролонгированная форма	90-120 мг 2 раза/сут.	Используется отдельно или в комбинации
Вазодилятатор	Гидралазин	10-12,5 мг 2 раза/сут. с титрованием дозы до эффекта	Назначается после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Блокатор α-адрено-рецепторов	Празозина гидрохлорид	0,5-1 мг 2-3 раза/сут. с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!
	Доксазозина мезилат	1-2 мг в сут. с титрованием дозы до эффекта	
	Теразозина гидрохлорид	1-2 мг в сут. с титрованием дозы до эффекта	

Сокращение: ЛС — лекарственное средство.

нимальное влияние (табл. 2) [1, 28]. Отмена препарата должна произойти за 2-4 нед. для бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и диуретиков и за 4-6 нед. для спиронолактона или эплеренона [1, 36]. В качестве альтернативных антигипертензивных препаратов используются оказывающие минимальное влияние на АРС (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов — верапамил или дилтиазем, гидралазин, антагонисты α1-рецепторов и моксонидин) [1, 37]. Необходимо иметь в виду, что ложноположительные результаты тестирования на выявление случаев ПГА могут возникать при измерении концентрации ренина у женщин, получающих эстрогенсодержащие препараты [38, 39], а также на фоне преовуляторного выброса эстрогена у женщин в пременопаузе [40]. В таких случаях определение АРП предпочтительнее.

Пороговые значения АРС (табл. 3) различаются в зависимости от единиц измерения и способов оценки ренина, а также различных диагностических протоколов и методов анализа и вариабельны у одних и тех же пациентов при многократных оценках [41].

Ограничение АРС заключается в том, что при очень низких уровнях ренина (например, при значениях АРП 0,1 нг/мл/ч) АРС может повышаться даже при низком уровне альдостерона в плазме (например, 4 нг/дл или 110 пмоль/л) и почти наверняка не соответствует ПГА. В связи с этим некоторые исследователи включают минимальный альдостерон >15 нг/дл (410 пмоль/л) в критерии скрининга [26]. Однако есть данные о том, что уровень альдостерона в плазме сидя <15 нг/дл (<420 пмоль/л) может определяться у пациентов с диагнозом ПГА [42]. Поэтому диагностическое обследование на ПГА может быть продолжено у всех пациентов с повышенным АРС, если альдостерон выше уровня, используемого для определения нормальной супрессии во время подтверждающего супрессивного теста (например, для подавляющего теста с флудрокортизоном 6 нг/дл или 170 пмоль/л) [43].

Таблица 3

Диагностические критерии величины АРС при использовании в различных единицах исчисления уровня концентрации альдостерона, АРП и ПКР в отношении ПГА в зависимости от методики определения альдостерона, АРП, ПКР и единиц измерения (СИ или традиционные)

	АРП		ПКР*	
	нг/мл/ч	пмоль/л/мин	мЕд/л	нг/л
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30**	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750**	60	91	144
	1000	80	122	192

Примечание: * — определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл/ч) в ПКР (мЕд/мл) 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения ПКР — конверсионный коэффициент 12. ** — наиболее распространенные диагностические значения АРС: 30 для альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830, когда альдостерон измеряется в СИ) и 750, когда АРП измеряется в традиционных единицах, а альдостерон — в СИ.

Сокращения: АРП — активность ренина плазмы, АРС — альдостерон-рениновое соотношение, ПКР — прямая концентрация ренина, СИ — международная система единиц.

Таблица 4

Высокоспецифичные верифицирующие тесты

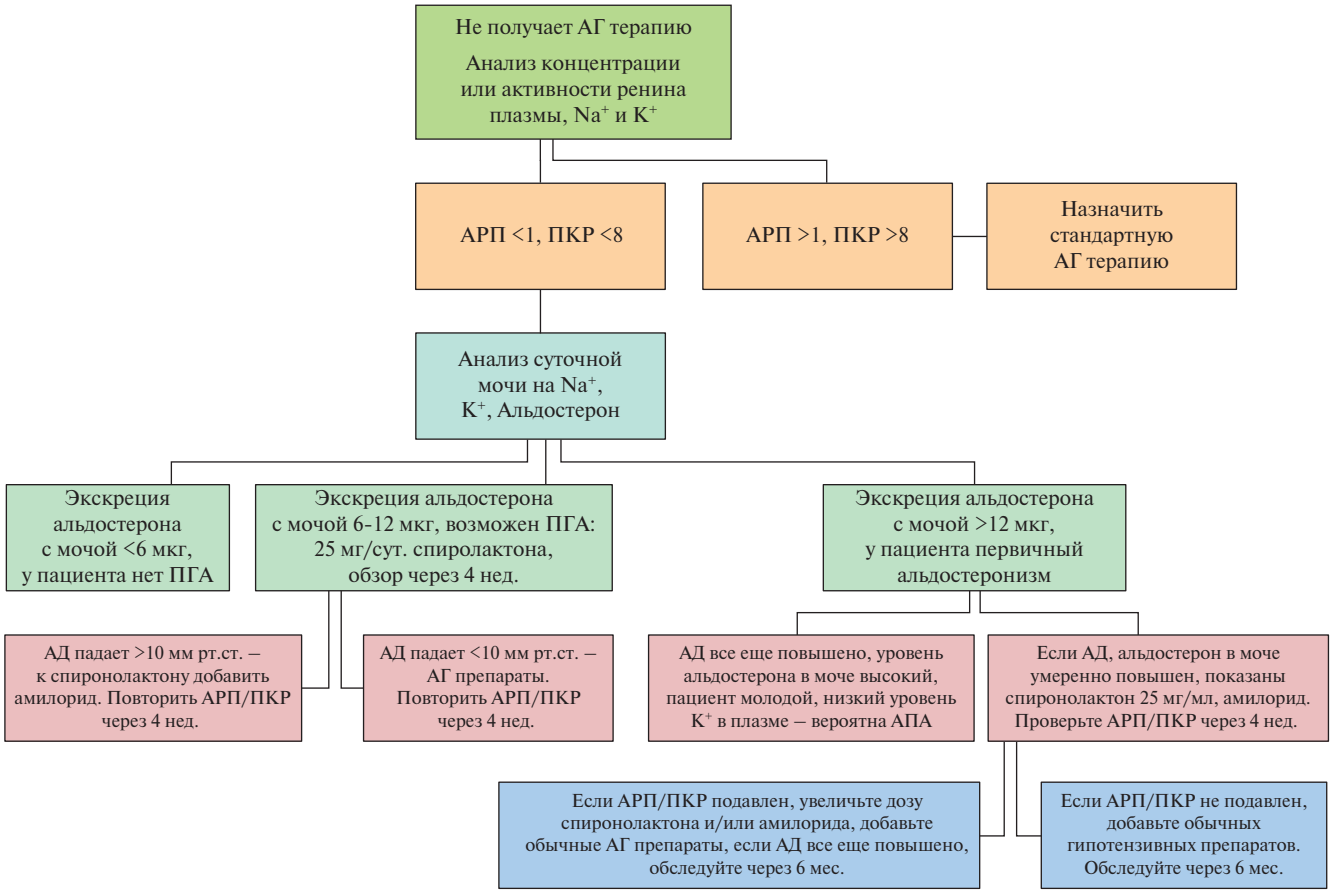
Подтверждающий ПГА тест	Методика	Интерпретация
1. Тест с натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия >200 ммоль (~6 г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия, постоянный контроль нормокалиемии на фоне приема препаратов калия. Суточная экскреция альдостерона определяется с утра 3-его дня теста	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоко вероятен при суточной экскреции альдостерона >12 мг (>33,3 нмоль) или >14 мг (38,8 нмоль) по разным данным
2. Тест с физиологическим раствором	Лежачее положение за 1 час до начала утренней (с 8:00-9:30) 4-х часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% NaCl. Кровь на ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке и через 4 ч. Мониторинг АД, пульса во время теста	ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона <5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне >10 нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл
3. Подавляющий тест с флудрокортизоном	Флудрокортизон 0,1 мг перорально каждые 6 ч в течение 4 дней; прием пролонгированных препаратов хлорида калия каждые 6 ч под контролем K^+ 4 раза в день (целевое значение ~4,0 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль NaCl 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли, для поддержания суточной натрийурии на уровне 3 ммоль на кг массы. На 4 день определяют утренний альдостерон и АРП в сидячем положении и кортизол в 7:00 и 10:00	Повышение альдостерона на 4 день >6 нг/дл подтверждает ПГА при АРП <1 нг/мл/ч и уровне кортизола не ниже, чем при заборе в 7 утра (для исключения влияния кортикотропина)
4. Тест с каптоприлом	Пациенты получают 25-50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляется перед приемом препарата и через 1-2 ч (все это время пациент сидит)	В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более, чем на 30% от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГН, в отличие от АПА, может отмечаться некоторое снижение альдостерона

Сокращения: АД — артериальное давление, АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, АРП — активность ренина плазмы, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

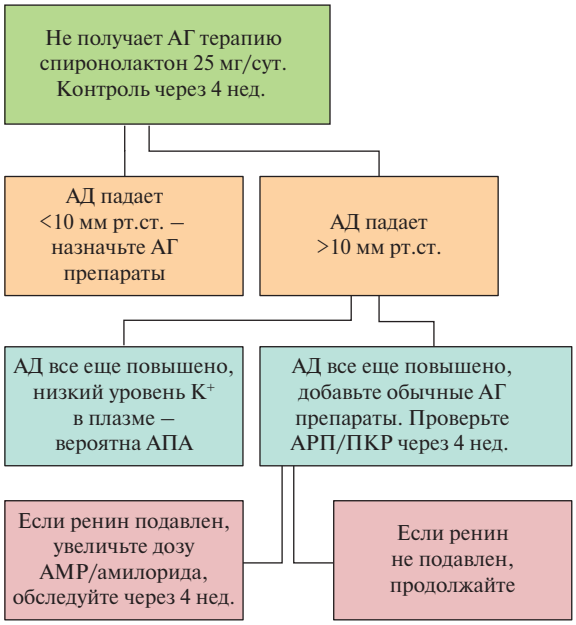
Так как интерпретация АРС запутана из-за большого разнообразия нижних пределов обнаружения АРП, было предложено использовать абсолютные значения для альдостерона и ренина (АРП или ПКР) в качестве скрининга. Положительным в отношении ПГА считается уровень альдостерона плазмы >277 пмоль/л (>10 нг/дл) и АРП <1,0 нг/мл/ч или концентрация ренина ниже нижнего предела референтного диапазона [28, 44]. Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) в качестве скрининга ПГА также используют определение абсолютных значений альдостерона и ренина [45]. При получении сомнительных результатов первичного теста (альдостерон >277 пмоль/л (10 нг/дл) и низконормальный ренин) показано повторное определение данных показателей крови после коррекции АГ терапии на фоне приёма препаратов с минимальным влиянием на РААС.

После получения первичного положительного теста, который указывает на ПГА, для подтверждения диагноза используются несколько дополнительных исследований. В руководстве Международного общества эндокринологов рекомендуются четыре

А) Впервые выявленная АГ



Б) Впервые выявленная АГ (короткая версия)



В) Длительная АГ

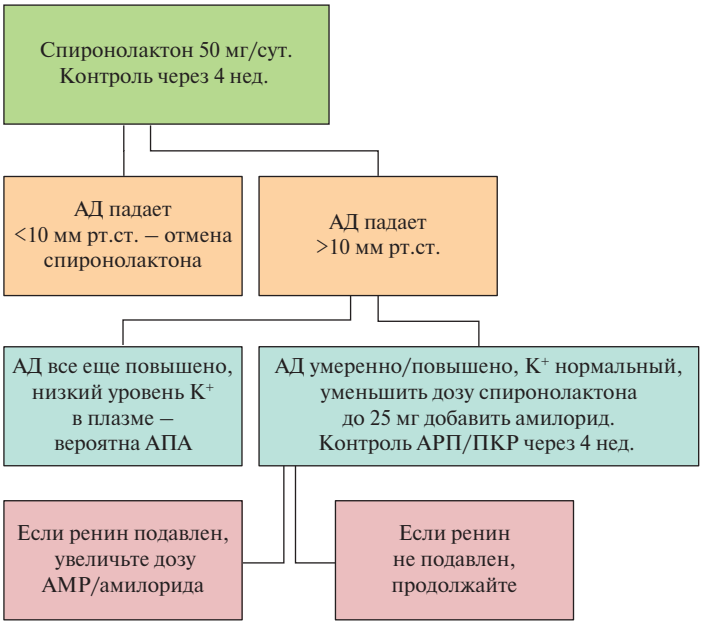


Рис. 1. Обследование пациента с АГ с целью исключения ПГА, адаптировано из [29].
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, АРП — активность ренина плазмы, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ПКР — прямая концентрация ренина.

процедуры тестирования: подавляющий тест с флудрокортизоном, пероральный нагрузочный тест с натриевой нагрузкой, тест с инфузией физиологического раствора и тест с каптоприлом [1], в рекомендациях РАЭ тест с каптоприлом среди рекомендованных не указан [45]. Исключение составляют случаи ярко выраженного гиперальдостеронизма с наличием спонтанной гипокалиемии, ренина плазмы ниже уровня обнаружения, и высоким уровнем альдостерона плазмы >20 нг/дл (550 пмоль/л).

Подтверждающее тестирование требует стандартных условий: следует проверить уровень калия и скорректировать гипокалиемию, а также использовать для контроля АД препараты с минимальным влиянием на РААС, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Принципы проведения тестов и их интерпретация представлены в таблице 4.

Учитывая низкую выявляемость ПГА и высокую частоту его осложнений, Funder J предлагает проводить скрининг у всех лиц с впервые выявленной АГ, используя оценку суточной экскреции альдостерона с мочой до назначения гипотензивной терапии [28]. Если экскреция альдостерона с мочой <6 мкг, ПГА исключается. Если экскреция альдостерона с мочой составляет от 6 до 12 мкг, ПГА возможен; рекомендуется пробный прием спиронолактона 25 мг/сут. в течение 4 нед., а затем оценка динамики АД. Если экскреция альдостерона с мочой >12 мкг, у пациента подтверждается ПГА, исключение составляет одновременное определение очень низкого уровня натрия в моче. Если пациент уже получает гипотензивную терапию, Funder J предлагает добавить 50 мг спиронолактона в сутки к получаемой терапии, а после установления соблюдения режима лечения через 4 нед. измерить АД. Если оно снижается менее чем на 10 мм рт.ст., вероятность ПГА низкая. Если его снижение составляет >10 мм рт.ст., возможен ПГА, причем чем выше падение, тем больше его вероятность. Если у пациента вероятен ПГА, но АД лишь незначительно повышено, а уровень K^+ в плазме нормальный, следует продолжить прием спиронолактона; при плохой переносимости препарата дозу спиронолактона рекомендовано уменьшить до 25 мг/сут. и добавить к терапии амилорид/триамтерен; в обоих случаях следует оценить ренин плазмы через 4 нед. Если пациент молодой, с высоким АД и гипокалиемией или близким к ней уровнем калия, у пациента вероятна альдостеронпродуцирующая аденома (АПА), требующая оперативного вмешательства. Последовательность обследования пациента с АГ на предмет наличия ПГА представлена на рисунке 1.

Определение подтипа ПГА

Выбор метода лечения ПГА зависит от локализации автономной секреции альдостерона в одном или обоих надпочечниках, поэтому важно точно определить источник ПГА. При односторонней гиперсекреции альдостерона адреналэктомия приводит к нормализации гипокалиемии у всех пациентов; АД снижается у всех пациентов и нормализуется у 30-60% [46-53]. При ИГН и семейных формах гиперальдостеронизма показано медикаментозное лечение [54].

Для визуализации надпочечников используется компьютерная томография (КТ), по результатам которой могут наблюдаться нормальные надпочечники, минимальное одностороннее утолщение в области ножек надпочечников, односторонние микроаденомы (⩽1 см) или двусторонние макроаденомы. На КТ АПА представляет собой доброкачественную опухоль небольшого размера <3 см в диаметре с низкой плотностью (<10 единиц Хаунсфилда) [55]. Надпочечники у пациентов с ИГН на КТ могут иметь неизмененный вид, иметь утолщения или узловые образования, или одновременно с ИГН могут обнаруживаться нефункционирующие аденомы надпочечников. Альдостерон-продуцирующая карцинома надпочечников, как правило, характеризуется выраженными биохимическими отклонениями (например, уровень калия в сыворотке крови <2,5 ммоль/л), тяжелой гипертензией и односторонним образованием надпочечников >4 см в диаметре с высокой плотностью на КТ без контраста (например, >20 HU) [53].

Из-за возрастной распространенности нефункционирующих аденом коры надпочечников [54] надежность КТ в локализации АПА снижается с возрастом пациента. Например, при сочетании односторонней аденомы с нормальной морфологией контралатерального надпочечника по данным КТ у молодого пациента (<35 лет) с тяжелым ПГА (например, спонтанная гипокалиемия и альдостерон сыворотки >832 пмоль/л (>30 нг/дл)), она без сомнения является источником гиперпродукции альдостерона и не требует дальнейшего обследования [1, 52, 55]. Однако пациентам с ПГА старше 35 лет при планировании возможного хирургического лечения требуется более точное определение источника гиперсекреции альдостерона, для которого используется селективный венозный забор крови (СВЗК) из надпочечниковых вен [52].

СВЗК из надпочечниковых вен

Этот метод остается золотым стандартом для дифференциации одностороннего и двустороннего поражения надпочечников у пациентов с ПГА [1, 7, 47, 52, 56]. СВЗК является технически сложной процедурой, поскольку правая надпочечниковая вена небольшая, обычно впадает непосредственно в нижнюю полую вену (НПВ), а не в почечную вену, и ее может быть трудно найти и катетеризировать [57, 58].

Существует три протокола для СВЗК: нестимулируемый, кортикотропин-стимулированный и комбинированный. С учетом отсутствия зареги-

стрированных препаратов адренокортикотропного гормона короткого действия в России единственным возможным протоколом проведения данной процедуры является нестимулированный забор крови [59].

Процедура СВЗК обычно выполняется интервенционным радиологом под местной анестезией и седацией. Катетер вводят через небольшой разрез на шее или в паху и проводят через полую вену в почечную вену, а затем в надпочечниковую вену. Образцы крови берут из правой и левой надпочечниковых вен и измеряют уровень альдостерона.

Для подтверждения успешной катетеризации используется оценка концентрации кортизола в надпочечниковых венах и НПВ (минимальный градиент кортизола между надпочечниками и НПВ составляет ⩾3:1). Чтобы скорректировать разбавляющий эффект оттока нижней диафрагмальной вены в общий диафрагмальный ствол, значения альдостерона правой и левой надпочечниковых вен делятся на соответствующие концентрации кортизола; это коэффициенты с поправкой на кортизол, которые используются для определения коэффициента латерализации альдостерона. Градиент латерализации >2 указывает на одностороннюю продукцию альдостерона, в то время как результат <2 свидетельствует о двустороннем поражении надпочечников [60, 61].

Тестирование на семейные формы первичного альдостеронизма

СГ I типа (глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ГЗГА) наследуется по аутосомно-доминантному типу и является причиной 1% случаев ПГА [62]. Мутация у пациентов с ГЗГА представляет собой слияние промоторной области гена *CYP11B1* и кодирующих последовательностей *CYP11B2*, в результате чего образуется химерный ген *CYP11B1/CYP11B2*. ГЗГА представляет собой форму гиперальдостеронизма, при которой гиперсекреция альдостерона зависит от секреции эндогенного адренокортикотропного гормона, который активирует синтез альдостерона. Генетическое тестирование на ГЗГА следует рассматривать для пациентов с ПГА с семейным анамнезом ПГА или инсульта в молодом возрасте [63] или с началом заболевания в молодом возрасте (например, <20 лет).

Генетическое тестирование методом саузерн-блоттинга или длинной ПЦР [64] для основной гибридной мутации *CYP11B1/CYP11B2* является чувствительным и специфичным для ГЗГА.

СГ II типа является аутосомно-доминантным заболеванием [65]. Распространенность СГ II колеблется от 1,2% до 6% в популяции пациентов с ПГА [30]. В семьях с СГ типа II встречаются АПА, ИГН или и то, и другое, и клинически они неотличимы от пациентов с спорадическими формами ПГА. Анализ сцепления выявил ассоциацию между СГ II типа и хромосомным участком 7p22. Были идентифицированы несколько мутаций с усилением функции в гене *CLCN2*, кодирующем хлоридный канал CLC2, у пациентов с СГ II типа и ранним началом ПГА [66]. Мутации локализовались в разных доменах белка, что объясняет фенотипическую гетерогенность. *CLCN2* кодирует потенциалзависимый хлорный канал, экспрессируемый в клетках клубочковой зоны надпочечников. Хлорные каналы открываются при гиперполяризованных мембранных потенциалах, а мутантные каналы показывают усиление функции с более высокой вероятностью открытия при потенциале покоя в клубочковой зоне [67, 68].

СГ III типа был впервые описан в семье, характеризующейся тяжелой АГ в раннем детстве, связанной с гиперальдостеронизмом, гипокалиемией и резистентностью к антигипертензивной терапии, требующей двусторонней адреналэктомии [69]. Причиной СГ III типа является мутация гена *KCNJ5*, кодирующего калиевый канал Kir 3.4 (калиевый канал внутреннего выпрямления, подсемейство 1, представитель 5). Мутации происходят вблизи селективного фильтра для калия, что приводит к увеличению проводимости натрия и деполяризации клеток. Это открывает потенциал-зависимые кальциевые каналы, что приводит к усилению передачи сигналов кальция, за которым следует увеличение продукции альдостерона и пролиферации клеток [70].

При СГ IV типа потенциальные кальциевые каналы Т-типа (Cav 3) активируются при более высоком отрицательном мембранном потенциале и демонстрируют потенциал-зависимую инактивацию. Субъединица альфа-1 является основной трансмембранной и порообразующей частью каналов Cav3.2 и кодируется геном *CACNA1H*, расположенным на хромосоме 16p13.3 [71]. Полное экзомное секвенирование в образцах крови от 40 пациентов с гипертензией с очень ранним началом идентифицировало мутацию *de novo* в *CACNA1H p.M1549V* в 5 случаях [72]. Четыре зародышевые мутации одного и того же гена были идентифицированы позже у пациентов с различными фенотипическими проявлениями ПГА [73]. Полное исследование пэтч-клэмп в клетках HEK293T, трансфицированных мутантным *CACNA1H*, показало более медленную инактивацию и более длительное открытие канала, что привело к более высокому притоку Ca^{2+} [74].

Мутации *CACNA1D* были описаны у 2 детей с ПГА, судорогами и неврологическими нарушениями. Этот ген, расположенный на хромосоме 3p14.3, кодирует субъединицу альфа-1 потенциалов L-типа Ca^{2+} каналов (Cav1) [72]. Эти мутации вызывают усиление функции с открытием каналов при более низком напряжении, что приводит к избыточной продукции альдостерона за счет повышения уровня внутриклеточного кальция. Секвенирование экзома у 100 пациентов с ранним началом ПГА выяви-

ло 2 пациентов с герминальными мутациями *de novo* в *CACNA1D p.G403R* и *p.I770M* [75]. Фенотип был очень тяжелым у обоих пациентов. Первый пациент, несущий мутацию *p.G403R*, с рождения страдал АГ, что привело к бивентрикулярной гипертрофии, связанной с дефектом межжелудочковой перегородки и легочной гипертензией. У второго пациента с мутацией *p.I770M* диагностирована АГ в возрасте 5 лет, а поражение центральной нервной системы (спастическая квадриплегия и судороги) наблюдалось с рождения.

Лечение

Для пациентов с односторонней гиперпродукцией альдостерона оптимальным методом лечения является односторонняя лапароскопическая адреналэктомия, которая способствует нормализации АД 30-60% пациентов [46, 50, 76-79]. Течение АГ также улучшается еще у 40% пациентов [11, 50], и дозы антигипертензивных препаратов могут быть значительно снижены. Перед операцией следует контролировать АД и скорректировать гипокалиемию с помощью антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) и добавок калия, альдостерон следует измерять на следующее утро после операции, чтобы подтвердить биохимическое излечение [51]. После операции следует прекратить прием АМР и добавок калия. В целом количество и дозы антигипертензивных препаратов могут быть снижены на 50% после операции. Любые лекарства, которые могут способствовать гиперкалиемии (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II), должны быть отменены. Следует еженедельно контролировать уровень калия в сыворотке в течение 4 нед. после операции и соблюдать диету с высоким содержанием натрия, чтобы избежать гиперкалиемии при гипоальдостеронизме. Если концентрация калия в сыворотке поднимается выше 5,2 ммоль/л, может потребоваться кратковременное введение флудрокортизона.

АМР являются ключевыми препаратами для контроля гипокалиемии и высоких показателей АД у пациентов, которым не показано хирургическое вмешательство. Рекомендуемыми АМР являются спиронолактон и эплеренон [1]. Важно, чтобы доза АМР была адекватной для полного блокирования токсических эффектов гиперальдостеронизма. Начальная доза спиронолактона составляет 12,5-25 мг в сут. и увеличивается до 400 мг в сут. для достижения высоко-нормальной концентрации калия в сыворотке без помощи пероральных добавок хлорида калия. Поскольку спиронолактон не является селективным в отношении минералокортикоидных рецепторов, часто возникают побочные эффекты. Из-за антагонизма к андрогенным рецепторам спиронолактон в дозах >50 мг в сут. может вызывать болезненную гинекомастию, эректильную дисфункцию и снижение либидо у мужчин. Агонистическая активность к рецепторам прогестерона может привести к нарушению менструального цикла у женщин [80].

Эплеренон, конкурентный и селективный АМР, имеет 0,1% аффинности связывания с рецепторами андрогенов и <1% аффинности связывания с рецепторами прогестерона. Начальная доза составляет 25 мг 2 раза/сут. с титрацией до достижения целевой высокой или нормальной концентрации калия в сыворотке. Эплеренон на 25-50% менее эффективен по сравнению со спиронолактоном, типичные дозы эплеренона составляют 200-300 мг в сут. у пациентов с ПГА. В начальной фазе лечения важно тщательно контролировать АД и уровень калия и креатинина в сыворотке крови. Поскольку АГ у пациентов с ИГН является многофакторной и часто сочетается с эссенциальной гипертензией, для достижения хорошего контроля АД часто требуется второй антигипертензивный препарат. Непетлевые диуретики (например, 12,5-50 мг гидрохлоротиазида в день) эффективны в сочетании с АМР.

У пациентов с ГЗГА, подтвержденным тестом на мутацию зародышевой линии, лечение физиологическими дозами глюкокортикоидов корректирует гипокалиемию и нормализует АД. Рекомендовано использование синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон или преднизолон), действующих длительнее гидрокортизона. Стартовая доза дексаметазона для взрослых 0,125-0,25 мг/сут., преднизолона — 2,5-5 мг/сут. В детском возрасте следует назначать глюкокортикоиды более короткого действия, такие как гидрокортизон, используя наименьшую эффективную дозу по отношению к площади поверхности тела (например, гидрокортизон 10-12 мг/м^2 в сут.). Для определения целевого АД следует использовать возрастные процентили АД. Кроме того, дети должны находиться под наблюдением педиатров, имеющих опыт терапии глюкокортикоидами. Другой вариант лечения пациентов с ГЗГА включает АМР; этот вариант позволяет избежать ятрогенного субклинического или клинического синдрома Кушинга [63].

Последующее наблюдение

Рекомендуется регулярное последующее наблюдение с повторным биохимическим тестированием по крайней мере в первые 6 мес., поскольку для подтверждения диагноза одностороннего ПГА требуется гормональная оценка излечения ПГА после операции [51]. У больных ПГА, которым назначено длительное медикаментозное лечение, следует обращать внимание на развитие резистентности АД к лечению. Повышение уровня ренина в плазме может служить ориентиром для титрования АМР, т.к. это будет указывать на адекватную коррекцию задержки солей и увеличения объема [56]. Если развивается резистентность к лечению, повторное исследование для выявления односторонней формы ПГА с помощью СЗВК, что возможно во время лечения и может привести к долгосрочному излечению.

Заключение

ПГА является распространенной причиной развития АГ, сопровождается специфическими осложнениями, однако частота его выявления остается низкой, поэтому все большее число авторов рекомендует исключать его у всех пациентов с АГ. При обнаружении односторонней локализации источника ПГА почти у всех пациентов гиперальдостеронизм и гипокалиемия излечимы с помощью адреналэктомии. Высокое АД также может быть нормализовано или значительно снижено у значительной части из них. Диагностика ПГА особенно полезна, когда АГ является тяжелой и/или резистентной к лечению, поскольку адреналэктомия позволяет снизить АД и отменить или значительно уменьшить количество и дозу антигипертензивных препаратов, а также предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и повреждения почек.

Литература/References

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916. doi:10.1210/jc.2015-4061.
2. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. Arch Intern Med. 1987;147(7):1289-93.
3. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(7):2826-35. doi:10.1210/jc.2016-1472.
4. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies–a review of the current literature. Horm Metab Res. 2012;44(3):157-62. doi:10.1055/s-0031-1295438.
5. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1045-50. doi:10.1210/jc.2003-031337.
6. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1811-20. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.052.
7. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):1-10. doi:10.1210/jc.2014-3663.
8. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2854-9. doi:10.1210/jcem.85.8.6752.
9. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2293-300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059.
10. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, et al. Progress in aldosteronism: a review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. Eur J Endocrinol. 2015;172(5):R191-R203. doi:10.1530/EJE-14-0537.
11. Jansen PM, Boomsma F, van den Meiracker AH, et al. Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism–the Dutch ARRAT Study. Neth J Med. 2008;66(5):220-8.
12. Burrello J, Monticone S, Losano I, et al. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. Hypertension. 2020;75(4):1025-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14063.
13. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med. 2008;168(1):80-5. doi:10.1001/archinternmed.2007.33.
14. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1243-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
15. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4826-33. doi:10.1210/jc.2013-2805.
16. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. Hypertension. 2013;62(2):331-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01060.
17. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):41-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
18. Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5070-6. doi:10.1210/jc.2005-0681.
19. Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1593-8. doi:10.1210/jc.2013-2180.
20. Wu VC, Chueh SJ, Chen L, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. J Hypertens. 2017;35(8):1698-708. doi:10.1097/HJH.0000000000001361.
21. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. J Hypertens. 2003;21(11):2149-57. doi:10.1097/00004872-200311000-00025.
22. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. 2013;62(1):62-9. Erratum in: Hypertension. 2014;64(6):e7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01316.
23. Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. Hypertension. 2007;50(5):911-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095448.
24. Wu VC, Kuo CC, Wang SM, et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. J Hypertens. 2011;29(9):1778-86. doi:10.1097/HJH.0b013e3283495cbb.
25. Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. Am J Hypertens. 2010;23(12):1253-60. doi:10.1038/ajh.2010.169.
26. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(5):607-18. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
27. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019;285(2):126-48. doi:10.1111/joim.12831.
28. Funder J. Primary aldosteronism. Trends Cardiovasc Med. 2022;32(4):228-33. doi:10.1016/j.tcm.2021.03.005.
29. Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. Hypertension. 2011;57(6):1117-21. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168740.
30. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TOrino-GENetic forms). Hypertension. 2011;58(5):797-803. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175083.
31. Rossi GP. An update of the guidelines for diagnosis and management of primary aldosteronism. Hypertension Unit, Dept. of Medicine DIMED — University of Padova, Italy. Scienti!c Newsletter. 2021, 26, nr. 79 https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2021/07/AN-UPDATE-OF-THE-GUIDELINES-FOR-DIAGNOSIS-AND-MANAGEMENT-OF-PRIMARY-ALDOSTERONISM.pdf-.pdf.
32. Naruse M, Katabami T, Shibata H, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. Endocr J. 2022;69(4):327-59. doi:10.1507/endocrj.EJ21-0508.
33. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. J Hypertens. 2020;38(10):1919-28. doi:10.1097/HJH.0000000000002510.
34. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Can J Cardiol. 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086.
35. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. Int J Cardiol Hypertens. 2020;5:100029. doi:10.1016/j.ijchy.2020.100029.
36. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res. 2012;44(3):170-6. doi:10.1055/s-0031-1295460.
37. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of Moxonidine on the Aldosterone/Renin Ratio in Healthy Male Volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(6):2039-43. doi:10.1210/jc.2016-3821.
38. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of Combined Hormonal Replacement Therapy on the Aldosterone/Renin Ratio in Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(7):2329-34. doi:10.1210/jc.2016-3851.
39. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method,

and possibly route of administration. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1797-804. doi:10.1210/jc.2010-2918.
40. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, et al. Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E340-E346. doi:10.1210/jc.2010-1355.
41. Ng E, Gwini SM, Libianto R, et al. Aldosterone, Renin, and Aldosterone-to-Renin Ratio Variability in Screening for Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2022;108(1):33-41. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2023. doi:10.1210/clinem/dgac568.
42. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism–careful investigation is essential and rewarding. Mol Cell Endocrinol. 2004;217(1-2):33-9. doi:10.1016/j.mce.2003.10.006.
43. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales JD, ed. Textbook of Hypertension. London, UK: Blackwell Scientific; 1994:865-92.
44. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3771-3783. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):e414. doi:10.1210/clinem/dgaa606.
45. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Project Clinical recommendations Primary hyperaldosteronism. 2021. (In Russ.) Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Проект Клинические рекомендации Первичный гиперальдостеронизм. 2021. https://www.rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_pga_20.09.2021_4.pdf.
46. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med. 2001;135(4):258-61. doi:10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00010.
47. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery. 2004;136(6):1227-35. doi:10.1016/j.surg.2004.06.051.
48. Citton M, Viel G, Rossi GP, et al. Outcome of surgical treatment of primary aldosteronism. Langenbecks Arch Surg. 2015;400(3):325-31. doi:10.1007/s00423-014-1269-4.
49. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. Surgery. 2014;156(6):1394-discussion1403. doi:10.1016/j.surg.2014.08.021.
50. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):689-99. doi:10.1016/S2213-8587(17)30135-3.
51. Lim V, Guo Q, Grant CS, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):2712-9. doi:10.1210/jc.2013-4146.
52. Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. Endocrinol Metab Clin North Am. 1988;17(2):367-95.
53. Kendrick ML, Curlee K, Lloyd R, et al. Aldosterone-secreting adrenocortical carcinomas are associated with unique operative risks and outcomes. Surgery. 2002;132(6):1008-12. doi:10.1067/msy.2002.128476.
54. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev. 1995;16(4):460-84. doi:10.1210/edrv-16-4-460.
55. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(5):645-51. doi:10.1111/cen.13582.
56. Ladurner R, Sommerey S, Buechner S, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. Eur J Clin Invest. 2017;47(5):372-7. doi:10.1111/eci.12746.
57. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(1):14-7. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03450.x.
58. Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, et al. Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. Diagn Interv Radiol. 2018;24(2):89-93. doi:10.5152/dir.2018.17397.
59. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension. 2014;63(1):151-60. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097.
60. Webb R, Mathur A, Chang R, et al. What is the best criterion for the interpretation of adrenal vein sample results in patients with primary hyperaldosteronism? Ann Surg Oncol. 2012;19(6):1881-6. doi:10.1245/s10434-011-2121-5.
61. Tagawa M, Ghosn M, Wachtel H, et al. Lateralization index but not contralateral suppression at adrenal vein sampling predicts improvement in blood pressure after adrenalectomy for primary aldosteronism. J Hum Hypertens. 2017;31(7):444-9. doi:10.1038/jhh.2016.92.
62. Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C. New genetic insights in familial hyperaldosteronism. Ann N Y Acad Sci. 2002;970:77-88. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04414.x.
63. Halperin F, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011;40(2):333-viii. doi:10.1016/j.ecl.2011.01.012.
64. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. J Hypertens. 2000;18(9):1165-76. doi:10.1097/00004872-200018090-00002.
65. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1991;18(5):283-6. doi:10.1111/j.1440-1681.1991.tb01446.x.
66. Sukor N, Mulatero P, Gordon RD, et al. Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. J Hypertens. 2008;26(8):1577-82. doi:10.1097/HJH.0b013e3283028352.
67. Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. Nat Genet. 2018;50(3):349-54. doi:10.1038/s41588-018-0048-5.
68. Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ, et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. Nat Genet. 2018;50(3):355-61. doi:10.1038/s41588-018-0053-8.
69. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(8):3117-23. doi:10.1210/jc.2008-0594.
70. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science. 2011;331(6018):768-72. doi:10.1126/science.1198785.
71. Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. Endocr Relat Cancer. 2016;23(10):R437-R454. doi:10.1530/ERC-16-0055.
72. Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. Elife. 2015;4:e06315. doi:10.7554/eLife.06315.
73. Daniil G, Fernandes-Rosa FL, Chemin J, et al. CACNA1H Mutations Are Associated With Different Forms of Primary Aldosteronism. EBioMedicine. 2016;13:225-36. doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.002.
74. Marksteiner R, Schurr P, Berjukow S, et al. Inactivation determinants in segment IIIS6 of Ca(v)3.1. J Physiol. 2001;537(Pt 1):27-34. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0027k.x.
75. Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. Nat Genet. 2013;45(9):1050-4. doi:10.1038/ng.2695.
76. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. Br J Surg. 2004;91(10):1259-74. doi:10.1002/bjs.4738.
77. Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. Horm Metab Res. 2012;44(3):221-7. doi:10.1055/s-0031-1299681.
78. Hannon MJ, Sze WC, Carpenter R, et al. Clinical outcomes following unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. QJM. 2017;110(5):277-81. doi:10.1093/qjmed/hcw194.
79. Benham JL, Eldoma M, Khokhar B, et al. Proportion of Patients With Hypertension Resolution Following Adrenalectomy for Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(12):1205-12. doi:10.1111/jch.12916.
80. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. Am J Cardiol. 1987;60(10):820-5. doi:10.1016/0002-9149(87)91030-7.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, АРП — активность ренина плазмы, АРС — альдостерон-рениновое соотношение, ГЗГА — глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, КТ — компьютерная томография, НПВ — нижняя полая вена, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ПКР — прямая концентрации ренина, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАЭ — российская ассоциация эндокринологов, СВЗК — селективный венозный забор крови, СГ — семейный гиперальдостеронизм.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Титова В. В.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8684-6095.

Рукопись получена 23.12.2022 **Рецензия получена** 16.03.2023
Принята к публикации 18.04.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Titova V. V.* ORCID: 0000-0002-8684-6095.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meteora-vica@mail.ru

Received: 23.12.2022 **Revision Received:** 16.03.2023 **Accepted:** 18.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-26
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Роль метаболической хирургии в ремиссии сахарного диабета 2 типа у больных с ожирением

Мозгунова В. С., Семикова Г. В., Волкова А. Р., Остроухова Е. Н., Лукичев Б. Г.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение — два социально значимых заболевания, распространенность которых в настоящее время приняла пандемические масштабы. Ожирение, как правило, предшествует развитию СД 2 типа, являясь самым мощным фактором риска развития данного заболевания. Больным с ожирением и СД 2 типа с ИМТ >35 кг/м^2 рекомендуются бариатрическая операция в случае невозможности достижения контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения. Не вызывает сомнений эффективность бариатрических операций не только в лечении ожирения, но и в достижении ремиссии СД 2 типа. Представляется актуальным изучение предикторов достижения ремиссии СД 2 типа, а также факторов, которые могут ухудшать прогноз. Цель данного обзора: изучить эффективность метаболических операций в достижении ремиссии СД 2 типа, а также предикторы ремиссии СД 2 типа у больных с ожирением после выполнения бариатрических операций.

Ключевые слова: бариатрия, сахарный диабет, ремиссия сахарного диабета 2 типа, ГПП-1.

Для цитирования: Мозгунова В. С., Семикова Г. В., Волкова А. Р., Остроухова Е. Н., Лукичев Б. Г. Роль метаболической хирургии в ремиссии сахарного диабета 2 типа у больных с ожирением. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(2):69-74. doi: 10.15829/2713-0177-2023-26. EDN YKQWXH

Role of metabolic surgery in remission of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity

Mozgunova V. S., Semikova G. V., Volkova A. R., Ostroukhova E. N., Lukichev B. G.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Type 2 diabetes mellitus and obesity are two socially significant diseases, the prevalence of which has now assumed pandemic proportions. Obesity, as a rule, precedes the development of type 2 diabetes, being the most powerful risk factor for the development of this disease. In patients with obesity and type 2 diabetes with a BMI >35 kg/m^2, bariatric surgery is recommended if glycemic control cannot be achieved after several attempts at non-surgical treatment of obesity. There is no doubt the effectiveness of bariatric surgery not only in the treatment of obesity, but also in achieving remission of type 2 diabetes. It seems relevant to study the predictors of achieving remission of type 2 diabetes, as well as factors that can worsen the prognosis. The purpose of the review: to study the effectiveness of metabolic surgery in achieving remission of type 2 DM, as well as predictors of remission of type 2 DM in obese patients after bariatric surgery.

Keywords: bariatrics, diabetes mellitus, remission of type 2 diabetes mellitus, GLP-1.

For citation: Mozgunova V. S., Semikova G. V., Volkova A. R., Ostroukhova E. N., Lukichev B. G. Role of metabolic surgery in remission of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(2):69-74. doi: 10.15829/2713-0177-2023-26. EDN YKQWXH

Сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение — два социально значимых заболевания, распространенность которых в настоящее время приняла пандемические масштабы.

Ожирение, как правило, предшествует развитию СД 2 типа, являясь самым мощным фактором риска развития данного заболевания. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансер-

ном учете, на 01.01.2021г, по данным регистра, составила 4799552 (3,23% населения РФ), из них: СД 1 типа — 5,5% (265,4 тыс.), СД 2 типа — 92,5% (4,43 млн), другие типы СД — 2,0% (99,3 тыс.) [1]. Рост распространенности висцерального ожирения тесно связан с увеличением числа случаев СД 2 типа. Так, в исследовании NATION было показано, что значимое увеличение распространенности СД 2 типа было у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела (p<0,001): в группе лиц с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м^2 распространенность СД 2 типа составила 1,1%, а предиабета — 7,4%; в группе лиц с 25⩽ ИМТ <30 кг/м^2 распространенность СД 2 типа была 3,9%, а предиабета — 18,6%; среди лиц с ожирением (ИМТ ⩾30 кг/м^2) распространенность СД 2 типа составила 12,0%, а предиабета — 33,1% [2].

Избыток веса и ожирение ассоциированы с формированием процессов инсулинорезистентности. Ключевым звеном патогенеза СД 2 типа у лиц с центральным ожирением представляется формирование инсулинорезистентности, длительное время существующая адаптивная гиперинсулинемия, что в дальнейшем приводит к определенному истощению секреторных резервов β-клетки и постепенному повышению уровня гликемии. Исходно уровень гликемии повышается в рамках нарушенной толерантности к глюкозе, в последующем формируется манифестный СД 2 типа.

Впервые термин "ремиссия СД 2 типа" был описан в 2009г в консенсусе Американской ассоциации диабета (American Diabetes Assotiation — ADA). В 2017г в "Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" появляется раздел "Хирургическое лечение сахарного диабета", где больным СД 2 типа с ИМТ >35 кг/м^2 рекомендуется бариатрическая операция в случае невозможности достижения контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения (изменения образа жизни и медикаментозной терапии) [3]. Также метаболическая хирургия может рассматриваться у пациентов с ИМТ ⩾30 кг/м^2, не достигших снижения массы тела и контроля гликемии на фоне нехирургического лечения [4]. Ремиссия СД 2 типа определяется как возврат уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) к значению <6,5%, сохраняющийся на протяжении как минимум 3 мес. при отсутствии приема сахароснижающей терапии [4]. Определение ремиссии СД 2 типа (согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД): 1) частичная (поддержание уровня HbA_{1c} <6,5%; поддержание уровня глюкозы плазмы натощак 6,1-6,9 ммоль/л на протяжении, по крайней мере, 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии); 2) полная (поддержание уровня HbA_{1c} <6,0%; поддержание уровня глюкозы плазмы натощак <6,1 ммоль/л на протяжении, по крайней мере, 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии); 3) длительная (наличие полной ремиссии на протяжении 5 лет наблюдения) [4].

Принимая во внимание основные механизмы развития СД 2 типа, а именно инсулинорезистентность периферических тканей и снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, можно предположить, что соответствующая медикаментозная коррекция этих нарушений с помощью препаратов инсулиносенситайзеров или производных сульфонилмочевины может способствовать развитию ремиссии СД 2 типа. Однако результаты длительных проспективных международных исследований свидетельствуют о том, что со временем эффективность сахароснижающих препаратов уменьшается, гликемия "ускользает" из-под контроля, и СД 2 типа продолжает прогрессировать [5]. Более того, препараты сульфонилмочевины и тиазолидиндионов приводят к еще большей прибавке массы тела, что крайне нежелательно для пациентов с СД 2 типа.

В основе метаболического эффекта рестриктивных операций, в т.ч. при СД 2 типа, лежит форсированный перевод больных в раннем послеоперационном периоде на низкокалорийный рацион. В последующем — уменьшение жировой массы, в т.ч. висцеральной, как источника поступления свободных жирных кислот в систему воротной вены в процессе липолиза, что способствует снижению инсулинорезистентности. В случае продольной резекции желудка (ПРЖ) — удаление грелинпродуцирующей зоны фундального отдела желудка, что может способствовать подавлению чувства голода и уменьшению аппетита [3]. В основе действия мальабсорбтивных (шунтирующих) и комбинированных операций лежит шунтирование различных отделов тонкой кишки, уменьшающее абсорбцию пищи. Механизмы воздействия гастрошунтирования (ГШ) на углеводный обмен при ожирении и СД 2 типа: форсированный переход в раннем послеоперационном периоде на сверхнизкокалорийную диету, исключение двенадцатиперстной кишки из контакта с пищевой массой (приводит к ингибированию диабетогенных субстанций, так называемых антиинкретинов, высвобождающихся в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее пищи). Ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки способствует быстрому высвобождению глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). Происходит торможение секреции глюкагона под влиянием ГПП-1, ускорение насыщения за счет воздействия ГПП-1 на центр насыщения в гипоталамусе, постепенное уменьшение висцеральной жировой массы [3].

Некоторые крупные исследования доказывают эффективность бариатрической хирургии в дости-

жении ремиссии СД 2 типа. Так, Peltonen M, et al. показали, что бариатрические вмешательства приводят к нормализации уровня гликемии в течение 2 лет у 72% пациентов (по сравнению с 16% пациентов, находящихся на медикаментозном лечении) [6]. В другом исследовании [7] была проанализирована возможность достижения HbA_{1c} ⩽6 при сравнении хирургического вмешательства (ПРЖ и ГШ) и интенсивной фармакотерапии. Через 3 года каждая из двух хирургических операций превосходила интенсивную медикаментозную терапию в достижении целевых показателей HbA_{1c} (p<0,05 для всех сравнений). Средние уровни глюкозы в плазме крови натощак были значительно ниже в двух хирургических группах, чем в группе медикаментозной терапии (P<0,01 для обоих сравнений). В двух хирургических группах наблюдалось более быстрое и более устойчивое снижение уровней HbA_{1c} и глюкозы в плазме крови натощак, чем в группе медикаментозной терапии [7]. Подобные результаты были получены Dixon JB, et al. В когорте из 60 пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа (<2 лет) после двухлетнего наблюдения ГШ и консервативная терапия имели различную эффективность. Достижение ремиссии СД 2 типа произошло у 73% больных в группе хирургического лечения и только у 13% в группе консервативного лечения [8].

Cohen RV, et al. опубликовали результаты проспективного исследования 66 пациентов с СД 2 типа (ИМТ 30-35 кг/м^2), которым выполнили ГШ с последующим наблюдением в течение 6 лет. Ремиссия СД 2 типа отмечена у 88% пациентов, а у 11% больных выявлено улучшение течения СД 2 типа в виде перевода с инсулинотерапии на пероральную сахароснижающую терапию или уменьшения количества пероральных сахароснижающих препаратов или их дозировок [9].

Выбор бариатрической операции на настоящий момент строго не регламентирован. Немало работ было посвящено исследованию влияния различных видов бариатрических операций на течение СД 2 типа. Lee WJ, et al. сравнили эффективность ПРЖ и ГШ у пациентов, страдающих СД 2 типа при ИМТ <35 кг/м^2. Выявлено, что частота достижения ремиссии СД 2 типа у пациентов после ГШ составила 93%, после ПРЖ — у 47% пациентов, при этом значимо чаще ремиссия встречалась у больных с меньшей продолжительностью СД 2 типа (<5 лет) [10]. В исследовании Ardestani A, et al. сравнивали эффективность двух операций: ГШ и лапароскопического бандажирования желудка. Данное исследование показало, что 62% пациентов после выполнения ГШ и 34% пациентов после выполнения бандажирования желудка смогли отменить терапию инсулином через 1 год после операции. Клиническая ремиссия СД наблюдалась у 50,3% пациентов после выполнения ГШ и 19,3% пациентов после выполнения бандажирования желудка [11].

В настоящий момент активно исследуются предикторы ремиссии СД 2 типа после бариатрических вмешательств. Так, в шведское исследование Swedish Obese Subjects (SOS) было включено 2010 пациентов с ожирением, перенесших бариатрическую операцию (ГШ перенесли 13% пациентов, бандажирование желудка — 19% и ПРЖ — 68%) и 2037 пациентов группы контроля, получающих консервативную терапию для лечения ожирения. СД 2 типа имели 260 пациентов из 2037 пациентов контрольной группы и 343 пациента из 2010 пациентов, перенесших метаболическую операцию. Критерии включения: возраст пациентов от 37 до 60 лет, ИМТ ⩾34 кг/м^2 у мужчин и ⩾38 кг/м^2 у женщин. Периоды наблюдения варьировали от 10 до 20 лет. В трех хирургических подгруппах средняя (±SD) потеря веса была максимальной через 1-2 года (после выполнения ГШ — 32±8%, после ПРЖ — 25±9% и после бандажирования желудка — 20±10%). Через 10 лет потеря веса составила 25±11% (после ГШ), 16±11% (после ПРЖ) и 14±14% (после бандажирования желудка). Через 15 лет потери веса составили 27±12%, 18±11% и 13±14%, соответственно. По сравнению с консервативным лечением ожирения бариатрическая хирургия была связана с долгосрочным снижением общей смертности (P=0,01) и снижением заболеваемости СД 2 типа (P<0,001) [12]. В результате проспективного наблюдения за 343 пациентами после выполнения бариатрической операции было показано, что через 2 года наблюдения в группе прооперированных пациентов частота ремиссии СД 2 типа составила 72,3%, а в группе контроля, включавшей 260 пациентов, — лишь 16,4%. Через 15 лет наблюдения частота ремиссии диабета снизилась до 30,4% среди прооперированных пациентов и до 6,5% — в контрольной группе. Предикторами ремиссии диабета явились более низкая исходная гликемия и более короткая известная продолжительность диабета. Также было отмечено, что пациенты, достигшие ремиссии СД, снизили массу тела на 25% (пациенты, не достигшие ремиссии СД, лишь на 17%). Окружность талии у пациентов, достигших ремиссии СД, уменьшилась на 18% (пациенты, не достигшие ремиссии СД, лишь на 13%). У пациентов, достигших ремиссии СД отмечалась более высокая чувствительность к инсулину [12, 13]. Стоит отметить, что вне зависимости от избранного типа оперативного вмешательства у части пациентов в послеоперационном периоде развивается повторный набор массы тела (ПНМТ) [14]. Во многих работах за клинически значимый ПНМТ принимают 10-25% от потерянной массы тела, однако на настоящий момент клинических исследований на эту тему недостаточно. ПНМТ может препятство-

вать достижению ремиссии ожирения и ассоциированных с ожирением состояний, таких как артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна. Предполагается, что следующие факторы также могут ухудшать прогноз в отношении возможной ремиссии СД 2 после бариатрических операций: пожилой возраст; большая продолжительность СД 2 типа; высокий дооперационный уровень HbA_{1c}; отсутствие гиперинсулинемии и инсулинорезистентность; использование инсулинотерапии. В первую очередь это связано с тем, что у больных СД 2 типа с течением времени уменьшается популяция β-клеток в результате нарушения баланса между апоптозом и неогенезом, снижаются возможности β-клеток компенсировать инсулинорезистентность, лежащую в основе развития СД 2 типа, а также развивается относительная или абсолютная инсулинопения. Поэтому вполне обоснованно можно предположить, что у перечисленных категорий пациентов прогноз в отношении достижения компенсации углеводного обмена определяется степенью апоптоза β-клеток, а также показателями, характеризующими секреторные возможности функционирующих β-клеток (уровнем исходного и стимулированного С-пептида) [5].

Wang GF, et al. в метаанализе 13 исследований, проведенных в Северной Америке, Южной Америке и Европе в период с 1 января 1992г по 1 сентября 2013г, изучали влияние следующих параметров на развитие ремиссии СД 2 типа после бариатрических вмешательств: возраст пациентов, пол, продолжительность диабета, использование инсулина, исходный ИМТ и уровни глюкозы натощак, HbA_{1c} и С-пептида. В метаанализ было включено 1149 пациентов с СД 2 типа. Возраст пациентов в начале исследования был от 33 до 54 лет. ИМТ в начале исследования был от 26,9 до 51,6 кг/м^2. Всем пациентам была выполнена бариатрическая операция. Значимой корреляции между исходным ИМТ и ремиссией СД 2 типа не было выявлено (p=0,63), однако было отмечено, что азиатские пациенты с СД 2 типа с более высокими исходными показателями ИМТ имели более высокую вероятность к послеоперационной ремиссии СД 2 типа. Результаты метаанализа показали значимую отрицательную связь между исходным возрастом и ремиссией СД 2 типа (p<0,01): более молодые пациенты с СД 2 типа имели более высокую частоту ремиссий СД 2 типа. Также была выявлена взаимосвязь между продолжительностью и ремиссией СД 2 типа (p<0,01): у больных СД 2 типа с короткой продолжительностью диабета частота ремиссий была значимо выше. Пациенты с СД 2 типа с более высоким исходным уровнем глюкозы натощак имели более низкую частоту ремиссии СД 2 типа (p<0,01). Пациенты с СД 2 типа с более высоким исходным уровнем HbA_{1c} имели более низкую частоту ремиссии СД 2 типа (p<0,01). Пациенты с СД 2 типа с более высоким исходным уровнем С-пептида имели более высокую частоту ремиссии (p<0,01). Пациенты, получающие инсулинотерапию до операции, имели более низкую частоту ремиссии СД 2 типа, чем пациенты без инсулинотерапии в анамнезе (p<0,01). Таким образом, Wang GF, et al. удалось выявить характеристики пациентов, не достигших ремиссии СД 2 типа после бариатрической операции. Пожилой возраст, длительная продолжительность диабета, наличие инсулинотерапии и плохой контроль гликемии были ассоциированы с негативными факторами, влияющими на достижение ремиссии диабета. В то же время пол и исходный ИМТ не влияли на развитие ремиссии СД 2 типа [15].

В исследовании Moradi M, et al. показано, что молодой возраст, меньшая продолжительность СД 2 типа, более низкие уровни HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак до операции, более высокий ИМТ, отсутствие инсулинотерапии в анамнезе, отсутствие отягощенного семейного анамнеза по наличию ожирения являлись предикторами ремиссии СД 2 типа. Более высокий ИМТ ассоциировался с большей потерей веса и, следовательно, с более высокими показателями ремиссии. Данные показатели были достоверно связаны с увеличением вероятности ремиссии диабета через 1 год и более (p<0,05) [16]. Независимыми предикторами полной ремиссии СД 2 типа в исследовании Salman AA, et al. были возраст ⩽45 лет, длительность СД ⩽5 лет, применение монотерапии СД 2 типа, HOMA-IR ⩽4,6 и С-пептид >2,72 нг/мл [17].

Активно обсуждается роль ГПП-1 в достижении ремиссии СД 2 типа после бариатрических вмешательств. Уровень эндогенного нативного ГПП-1 после бариатрической операции увеличивается примерно в 20 раз [18]. Это увеличение ГПП-1 значительно выше и более устойчиво по сравнению с инъекцией экзогенного агониста ГПП-1 или терапией ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа. Другой инкретин, глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП), обладает слабым инсулинотропным эффектом. Кроме того, ГИП обладает глюкагонотропным эффектом, поэтому снижение уровня ГИП после различных бариатрических операций может быть причиной улучшения течения диабета. Как правило, мальабсорбтивные (шунтирующие) бариатрические вмешательства приводят к быстрому увеличению секреции ГПП-1 после приема пищи, нежели рестриктивные.

"Золотым стандартом" лечения ожирения у пациентов с СД 2 типа является ГШ, однако ПРЖ имеет аналогичные результаты по достижению ремиссии СД 2 типа. В исследовании, выполненном на базе кафедры терапии факультетской и факультетской хирургии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, показано, что значимых различий в достижении

полной ремиссии СД 2 типа у больных с ожирением между ГШ и ПРЖ не было выявлено. Были обследованы 192 пациента с ИМТ ⩾35 кг/м^2, перенесших ПРЖ или ГШ. Из них у 63 (32,8%) был установленный диагноз СД 2 типа (36 женщин и 27 мужчин). У пациентов с СД 2 типа, которым выполняли ПРЖ (n=42) или ГШ (n=21), исходно и в течение периода наблюдения (не менее 2 лет) оценивали антропометрические данные (ИМТ, показатели послеоперационной динамики массы тела), исследовали лабораторные показатели (HbA_{1c}, С-пептид, инсулин, глюкоза венозной крови натощак), рассчитывали индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR). Через 2 года у пациентов оценивали критерии ремиссии СД 2 типа. Полученные данные сравнивали у пациентов после разных видов бариатрических операций: ПРЖ (n=42) или ГШ (n=21). Эффективность ПРЖ и ГШ в снижении массы тела у пациентов с СД 2 типа была сопоставима: через 1 год после операции в группе ПРЖ 37 из 42 пациентов (88,1%) достигли потери избыточного ИМТ (% excess body mass index loss, EBMIL) >50%, а в группе ГШ — 18 из 21 пациентов (85,7%), p>0,05. Уровень глюкозы, HbA_{1c}, инсулина и HOMA-IR через 1 год после выполнения бариатрической операции снизились, при этом значимых различий по перечисленным показателям между пациентами с СД 2 типа после ПРЖ и ГШ не выявлено. Подобные результаты указывают на сопоставимый метаболический эффект ПРЖ и ГШ у пациентов с ожирением и СД 2 типа. Высокая частота ремиссии СД 2 типа связана с выраженной потерей массы тела у пациентов, включенных в исследования. Через 2 года наблюдения в большинстве случаев отмечается удержание достигнутого снижения ИМТ и, соответственно, стойкое удержание нормогликемии [19]. Возможно, при более длительном наблюдении за пациентами число больных с ремиссией СД 2 типа уменьшится, т.к. у части больных произойдет ПНМТ.

Заключение

Таким образом, не вызывает сомнений эффективность бариатрических операций не только в лечении ожирения, но и в достижении ремиссии СД 2 типа. На настоящий момент известны следующие предикторы ремиссии СД 2 типа после выполнения бариатрической операции: меньшая продолжительность СД 2 типа, более низкие уровни HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак до операции, более высокий исходный ИМТ, отсутствие инсулинотерапии в анамнезе, отсутствие отягощенного семейного анамнеза по наличию ожирения, сохранный уровень С-пептида.

Представляется актуальным дальнейшее изучение предикторов достижения ремиссии СД 2 типа, а также факторов, которые могут препятствовать ее развитию. Также представляется важным обучение пациентов в специализированных школах здоровья после выполнения бариатрических операций для удержания достигнутой массы тела и ремиссии СД 2 типа.

Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
2. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
3. Troshina EA, Ershova EV, Mazurina NV. Endocrinological aspects of bariatric surgery. Consilium Medicum. 2019;21(4):50-5. (In Russ.) Трошина Е. А., Ершова Е. В., Мазурина Н. В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии. Consilium Medicum. 2019;21(4):50-5. doi:10.26442/20751753.2019.4.190336.
4. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Ann Intern Med. 1998;128(3):165-75. doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00001.
6. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA. 2014;311(22):2297-304. doi:10.1001/jama.2014.5988.
7. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes–3-year outcomes. N Engl J Med. 2014;370(21):2002-13. doi:10.1056/NEJMoa1401329.
8. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. Diabet Med. 2011;28(6):628-42. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x
9. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. Diabetes Care. 2012;35(7):1420-8. doi:10.2337/dc11-2289.
10. Lee WJ, Chong K, Ser KH, et al. C-peptide predicts the remission of type 2 diabetes after bariatric surgery. Obes Surg. 2012;22(2):293-8. doi:10.1007/s11695-011-0565-0.
11. Ardestani A, Rhoads D, Tavakkoli A. Insulin Cessation and Diabetes Remission After Bariatric Surgery in Adults With Insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(4):659-64.
12. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, et al. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. Diabetes Care. 2016;39(1):166-74. doi:10.2337/dc15-0575.
13. Kornyushin OV, Sakeian IS, Kravchuk EN, et al. Prediction of remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. Diabetes mellitus. 2021;24(6):565-70. (In Russ.) Корнюшин О. В., Сакеян И. С., Кравчук Е. Н. и др. Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2 типа после выполнения бариатрической операции. Сахарный диабет. 2021;24(6):565-70. doi:10.14341/DM12814.
14. Volkova AR, Semikova GV, Volkova EV, Mozgunova VS. Weight regain, hypertension and obstructive sleep apnea in young obese patients after bariatric interventions. RMJ. 2020;1:10-3. (In Russ.) Волкова А. Р., Семикова Г. В., Волкова Е. В., Мозгунова В. С. Повторный набор массы тела, артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна у пациентов молодого возраста с ожирением после бариатрических вмешательств. РМЖ. 2020;1:10-3.
15. Wang GF, Yan YX, Xu N, et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. Obes Surg. 2015;25(2):199-208. doi:10.1007/s11695-014-1391-y.

16. Moradi M, Kabir A, Khalili D, et al. Type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), sleeve gastrectomy (SG), and one anastomosis gastric bypass (OAGB): results of the longitudinal assessment of bariatric surgery study. BMC Endocr Disord. 2022;22(1):260. doi:10.1186/s12902-022-01171-8.
17. Salman AA, Salman MA, Marie MA, et al. Factors associated with resolution of type-2 diabetes mellitus after sleeve gastrectomy in obese adults. Sci Rep. 2021;11(1):6002. doi:10.1038/s41598-021-85450-9.
18. Bose M, Oliván B, Teixeira J, et al. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? Obes Surg. 2009;19(2):217-29. doi:10.1007/s11695-008-9696-3.
19. Mozgunova VS, Semikova GV, Volkova AR, Kovalyova AA. Remission of type 2 diabetes mellitus in obese patients after bariatric surgery. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023;12(1):22-7. (In Russ.) Мозгунова В. С., Семикова Г. В., Волкова А. Р., Ковалева А. А. Ремиссия сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением после бариатрических операций. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023;12(1):22-7. doi:10.33029/2304-9529-2023-12-1-22-27.

ГИП — глюкозозависимый инсулинотропный пептид, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа, ГШ — гастрошунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ПНМТ — повторный набор массы тела, ПРЖ — продольная резекция желудка, СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Мозгунова В. С.* — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-0841-3438, Семикова Г. В. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, 0000-0003-0791-4705, Волкова А. Р. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-5189-9365, Остроухова Е. Н. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-6542-7959, Лукичев Б. Г. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-6279-6567.

Рукопись получена 04.04.2023 **Рецензия получена** 03.05.2023
Принята к публикации 10.05.2023

Relationships and Activities: none.

Mozgunova V. S.* ORCID: 0000-0002-0841-3438, Semikova G. V. ORCID: 0000-0003-0791-4705, Volkova A. R. ORCID: 0000-0002-5189-9365, Ostroukhova E. N. ORCID: 0000-0002-6542-7959, Lukichev B. G. ORCID: 0000-0001-6279-6567.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vs_mozgunova@bk.ru

Received: 04.04.2023 **Revision Received:** 03.05.2023 **Accepted:** 10.05.2023

Стартуй правильно

на каждом этапе диабетического континуума

Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения:

- **Улучшение контроля гликемии**[2,3]
- 1 РАЗ В ДЕНЬ **Удобство применения –** прием всего **1 раз в сутки**[1,3]
- **Лучшая переносимость**[4]

Победитель в номинации
«Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой»[5]

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ
метформин пролонгированного высвобождения

Профилактика и лечение диабета и его осложнений на всех этапах диабетического континуума[3]

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Глюкофаж Лонг®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: http://analytics.qr-codes.com/?id=22642

Информация для специалистов здравоохранения
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечний тракт.

1. Timmins P et al.Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1481–1488. 3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

ООО «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

RU-GLUPL-00270

MERCK

СЕГОДНЯ МЫ СОЗДАЕМ ЗАВТРА

ГЕРОФАРМ

Тел.: +7(812)703-79-75,
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ