



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 90

№ 10. 2018

«Терапевтический архив» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 12 раз в год. Основан в 1923 году.

«Terapevtičeskij arhiv» (Therapeutic Archive) is a monthly peer-reviewed medical journal. Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125167, г. Москва,
Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4
По вопросам публикаций:
therarchive@hpmp.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 321)

По вопросам рекламы:
+7 (915) 273-34-50
kandina@con-med.ru, Е.Д. Кандина



Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Индексы в каталоге «Пресса России»
43069 — для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 09.10.2018
Формат 60×90 1/8. Тираж 5000 экз.
Свободная цена.
Адрес типографии: 107023, Москва,
ул. Электрозаводская, д. 21

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 90

10.2018

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы эндокринологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ (Москва), Д.С. БОРДИН (Москва),
Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск), Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва),
А.И. ВОРОБЬЕВ (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
А.Б. ЗБОРОВСКИЙ (Волгоград), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Ф.И. КОМАРОВ (Москва),
А.И. МАРТЫНОВ (Москва), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
Г.Б. ФЕДОСЕЕВ (Санкт-Петербург), В.В. ЧЕРНИН (Тверь),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Г.А. Мельниченко, И.И. Ларина

Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю.В. Жернакова, Е.А. Железнова, И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева, Е.Б. Яровая, Н.В. Блинова, А.А. Орловский, И.Д. Коносова, С.А. Шальнова, О.П. Ротарь, А.О. Конради, Е.В. Шляхто, С.А. Бойцов от имени участников исследования

Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

А.А. Ларина, Е.А. Трошина, О.Н. Иванова

Ассоциация развития аутоиммунных полигланулярных синдромов взрослых с полиморфизмом генов *HLA* II класса и предрасположенность к развитию хронической надпочечниковой недостаточности в рамках этих синдромов

О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, И.И. Дедов

Сравнительный анализ овариального резерва у женщин с ожирением в репродуктивном периоде

Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Л.В. Трухина, С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, А.М. Бурденный, В.В. Носиков

Ассоциация полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском манифестации эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса

Т.В. Арчакова, Л.В. Недосугова, Н.А. Никитина, А.А. Мельниченко, И.А. Собенин

Иммуногенные липидные маркеры атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа при программном гемодиализе

В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова, О.А. Одинокова, Н.А. Дорошчук, И.Е. Чазова

Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете

И.Е. Сапожникова

Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза

С.В. Мустафина, А.К. Овсянникова, М.И. Воевода, Д.В. Денисова, Л.В. Шербакова, О.Д. Рымар

Распространенность компонентов метаболического синдрома при сахарном диабете 2-го типа и типа MODY у молодых жителей Новосибирска

С.К. Яровой, Е.Н. Карева, О.В. Джалилов

Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2-го типа: о влиянии сахароснижающей терапии на литогенез

EDITORIAL

4 G.A. Mel'nichenko, I.I. Larina

Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment

ORIGINAL ARTICLES

14 Yu.V. Zhernakova, E.A. Zheleznova, I.E. Chazova, E.V. Oshchepkova, Yu.A. Dolgusheva, E.B. Yarovaya, N.V. Blinova, A.A. Orlovsky, I.D. Konosova, S.A. Shalnova, O.P. Rotar', A.O. Konradi, E.V. Shlyakhto, S.A. Boytsov et al.

The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF

23 A.A. Larina, E.A. Troshina, O.N. Ivanova

The association between the development of autoimmune polyglandular syndrome in adults and polymorphism of *HLA* class II genes and the predisposition to the development of chronic adrenal insufficiency in the context of these syndromes

30 O.R. Grigoryan, R.K. Mikheev, E.N. Andreeva, I.I. Dedov

Comparative analysis of ovarian reserve in women with obesity in reproductive period

35 N.A. Petunina, N.S. Martirosian, L.V. Trukhina, S.V. Saakyan, O.G. Panteleeva, A.M. Burdenny, V.V. Nosikov

Association between polymorphic markers in candidate genes and the risk of manifestation of endocrine ophthalmopathy in patients with Graves' disease

40 T.V. Archakova, L.V. Nedosugova, N.A. Nikitina, A.A. Melnichenko, I.A. Sobenin

Immunogenic lipid markers of atherosclerosis in type 2 diabetic patients on program haemodialysis

46 V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, G.G. Konovalova, O.A. Odinokova, N.A. Doroshchuk, I.E. Chazova

Oxidative and carbonyl stress as a factors of the modification of proteins and DNA destruction in diabetes

51 I.E. Sapozhnikova

Primary hyperparathyroidism clinical features on endocrinology in-patients clinic

55 S.V. Mustafina, A.K. Ovsyannikova, M.I. Voevoda, D.V. Denisova, L.V. Sherbakova, O.D. Rymar

The prevalence of components of metabolic syndrome in the patients with diabetes mellitus type 2 and MODY diabetes in young people of Novosibirsk

60 S.K. Yarovoy, E.N. Kareva, O.V. Djalilov

Nephrolithiasis against type 2 diabetes mellitus: on the effect of hypoglycemic therapy on lithogenesis

**Ю.А. Ковалева, А.В. Древал, Н.В. Кулаков,
С.И. Федорова, И.А. Иловайская**

Распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области

**О.В. Груздева, Д.А. Бородкина, О.Е. Акбашева,
Ю.А. Дылева, Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева,
Е.Г. Учасова, С.В. Иванов, Е.В. Белик, Е.В. Фанаскова,
В.Н. Каретникова, А.Н. Коков, О.Л. Барбараш**
Влияние висцерального ожирения на секрецию адипокинов эпикардиальными адипоцитами у пациентов с ишемической болезнью сердца

**А.С. Паневина, Н.С. Сметнева, А.М. Василенко,
М.В. Шестакова**
Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы

**Л.В. Винокурова, Г.Е. Баймаканова, С.А. Красовский,
С.Ю. Сильвестрова, Е.А. Дубцова, Г.Г. Варванина,
Д.С. Бордин**
Функциональная недостаточность поджелудочной железы и метаболическая активность микробиоты у взрослых больных муковисцидозом

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Л.М. Крумс, С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова,
Ц.В. Амнинова, Н.И. Полева, Р.Б. Гудкова,
М.Б. Тураева, А.И. Парфенов**
Репродуктивные расстройства, остеопороз и вторичный гиперпаратиреоз при целиакии

ОБЗОРЫ

В.В. Климонтов, А.И. Корбут
Нормоальбинурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете

**И.И. Ларина, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова,
М.В. Шестакова**
Почечные исходы бариатрических операций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

**С.В. Гуляев, Л.А. Стрижаков, С.В. Моисеев,
В.В. Фомин**
От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни

**А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева, Е.А. Пигарова,
С.С. Мирная**
Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде

ПОЗДРАВЛЕНИЕ

К юбилею Юрия Петровича Никитина

**65 Yu.A. Kovaleva, A.V. Dreval, N.V. Kulakov, S.I. Fedorova,
I.A. Ilovayskaya**

Prevalence and risk factors of sleep breathing disorders in patients with acromegaly from Moscow region

**71 O.V. Gruzdeva, A.D. Borodkina, O.E. Akbasheva,
Yu.A. Dileva, L.V. Antonova, V.G. Matveeva, E.G. Uchasova,
S.V. Ivanov, E.V. Belik, E.V. Fanaskova, V.N. Karetnikova,
A.N. Kokov, O.L. Barbarash**
Influence of visceral obesity on the secretion of adipokines with epicardial adipocytes in patients with coronary heart disease

**79 A.S. Panevina, N.S. Smetneva, A.M. Vasilenko,
M.V. Shestakova**
The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

**84 L.V. Vinokurova, G.E. Baimakanova, S.A. Krasovsky,
S.Yu. Silvestrova, E.A. Dubtsova, G.G. Varvanina, D.S. Bordin**
Functional insufficiency of the pancreas and the metabolic activity of the microbiota in cystic fibrosis adults patients

CLINICAL NOTES

**89 L.M. Krums, S.V. Bykova, E.A. Sabelnikova, Ts.V. Aminova,
N.I. Poleva, R.B. Gudkov, M.B. Turaeva, A.I. Parfenov**
Reproductive disorders, osteoporosis and secondary hyperparathyroidism with celiac disease

REVIEWS

94 V.V. Klimontov, A.I. Korbut
Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes

**99 I.I. Larina, A.S. Severina, M.S. Shamkhalova,
M.V. Shestakova**
Renal experiences of bariatric surgery in patients with type 2 diabetes mellitus

109 S.V. Guliaev, L.A. Strizhakov, S.V. Moiseev, V.V. Fomin
From Schönlein–Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease

**115 A.K. Eremkina, N.G. Mokrysheva, E.A. Pigarova,
S.S. Mirnaya**
Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes

128 EDITORIAL

For the anniversary of Yuri Petrovich Nikitin

Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение

Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, И.И. ЛАРИНА

ФГБУ «Медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Начиная с середины XX в. происходит существенное изменение подходов к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), протекающих с синдромом тиреотоксикоза. Если еще в недавнем прошлом врачи не испытывали затруднений лишь с диагностикой заболеваний, протекающих с типичной клинической картиной (мерзбургская триада, многоузловой зоб с фибрилляцией) и сама возможность определения тиреоидных гормонов была недоступна, то появление иммунологических методов оценки гормонов в крови в начале 70-х годов XX в. привело к существенным изменениям нашего понимания вариантов патологии ЩЖ, протекающих с преобладающим вкладом тиреотоксикоза (ТТ). Сегодня диагностика факта ТТ в целом не представляет затруднений (сумятицу вносят разве что преаналитические ошибки), но дифференциальная диагностика в рамках заявленного синдрома остается крайне актуальной по сей день. К сожалению, в сознании многих врачей эти заболевания порой воспринимаются как некое целое, а в условиях «века скоростей» современный доктор, крайне ограниченный во времени, нередко при выявлении тиреотоксикоза неоправданно назначает тиреостатическую терапию, лечение радиоактивным йодом или даже оперативное вмешательство. Старая истина: «Помните, что больной с тиреотоксикозом – это человек с больным сердцем...» – не утратила актуальности по сей день. Учитывая важность влияния избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и систему гемостаза, для практикующего врача имеет принципиальное значение способность ориентироваться в спектре патологий, проявляющихся клинической картиной тиреотоксикоза. В свете вышесказанного в статье мы постарались отразить аспекты диагностической тактики с акцентом на дифференциальные различия патологий с синдромом ТТ, которым проявляется немалый спектр заболеваний ЩЖ и даже внетиреоидальные заболевания.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment

G.A. MEL'NICHENKO, I.I. LARINA

Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Since the middle of the twentieth century, there has been a significant change in methods of the diagnosis and treatment of thyroid diseases with thyrotoxicosis syndrome. Previously doctors did not have trouble just with diagnosing diseases that occur with a typical clinical presentation (the Merzeburg triad, a multinodal goiter with fibrillation) because of no possible to determine thyroid hormones. Then in the early 70s years the appearance of immunological methods for estimating hormones in the blood has led to significant changes in our understanding of the variants of thyroid pathology with thyrotoxicosis (TT). Today, the diagnosis of the fact of thyrotoxicosis as a whole is not difficult (except for the confusion of preanalytical errors), but differential diagnosis within the declared syndrome remains extremely relevant to this day. Unfortunately, in the minds of many doctors, these diseases are sometimes perceived as a whole, and in the conditions of the "century of speeds", a modern doctor, extremely limited in time, often unjustifiably prescribes thyreostatic therapy, treatment with radioactive iodine or even surgical intervention after detecting thyrotoxicosis. The old truth "remember that a patient with thyrotoxicosis is a person with a sick heart..." has not lost relevance today. It is very important for the practicing physician be able to navigate in the spectrum of pathologies manifested by the thyrotoxicosis pattern because of the influence of excess thyroid hormones on the cardiovascular system and the hemostasis system. Hereinafter we tried to show diagnostic aspects focusing on differences in pathologies with TT syndrome in a lot of thyroid diseases and even nonthyroid diseases.

Keywords: thyroid, thyrotoxicosis, hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.

АИЗ – аутоиммунные заболевания
АТ – антитела
АТрТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона
БГ – болезнь Грейвса
ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
РФП – радиофармпрепарат
ТЗ – трийодтиронин
ТЗсв – трийодтиронин свободный
Т4 – тироксин

Т4св – тироксин свободный
ТГ – тиреоглобулин
ТПО – тиреопероксидаза
ТТ – тиреотоксикоз
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФА – функциональная автономия
ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ЩЖ – щитовидная железа
РТН – синдром резистентности к тиреоидным гормонам

Введение

Тиреотоксикоз (ТТ) определяется как синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани [1, 2]. Данный термин отнюдь не синонимичен понятию «гипертиреоз», отражающему лишь повышенные активности щитовидной железы (ЩЖ). Частота тиреотоксикоза в Европе и России составляет 1,2% [3]. Несмот-

ря на общность синдрома ТТ, лечебная тактика может принципиально различаться в зависимости от этиологического фактора и патогенетических аспектов заболевания. Наиболее часто практикующий врач встречается с больными с так называемым ТТГ-независимым (независимым от тиреотропного гормона) тиреотоксикозом; иначе говоря, у этих людей чрезмерная активация ЩЖ происходит по не зависящим от уровня ТТГ причинам и по законам механизма обратной связи. Существенно меньше вероятность уви-

деть больных с тиреотропиномами (ТТГ-секретирующими опухолями) гипофиза или синдромом частичной резистентности к тиреотропному гормону [4–6].

В наше время далеко не всегда больные обращаются к врачу в связи с яркой клинической картиной заболевания, и мы используем те или иные лабораторные или инструментальные методы для подтверждения нашей клинической концепции – добрые старые правила «лечить не болезнь, а больного» можно перефразировать сегодня как «лечить больного, а не результаты анализов».

Начиная с 1973 г. мы выделяем манифестные и субклинические формы ТТ, но при этом их разделение парадоксально базируется на лабораторных данных (уровни ТТГ и тиреоидных гормонов являются критически значимыми для разделения этих ситуаций). Классическая клиническая картина, описываемая во всех учебниках, отражает проявления манифестного ТТ с поражением всех жизненно важных органов и систем. Повреждение сердечно-сосудистой системы выражается в симптомокомплексе «тиреотоксическое сердце», оно может проявляться тахикардией, одышкой, нарушениями ритма и дебютировать развитием синусовой тахикардии, мерцанием предсердий, отягчением уже существующей ишемической болезни сердца. При нераспознанном и длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться синдром дилатационной кардиомиопатии, проявляющийся снижением насосной функции сердца и появлением сердечной недостаточности [7, 8].

Усиление катаболических процессов обуславливает похудение на фоне повышенного аппетита, общую слабость, повышенную утомляемость, мышечную атрофию (тиреотоксическая миопатия). Активация резорбции костной ткани может приводить к нарушению минеральной плотности кости и повышенному риску переломов (в силу того что и ТТГ, и антитела к рецептору ТТГ – АТрТТГ – играют протективную роль по отношению к остеобластам), при иммуногенном тиреотоксикозе (болезни Грейвса – БГ) костная деструкция выражена меньше, чем при неиммуногенном [9–11]. Типичны нервно-психические нарушения: нервозность, раздражительность, беспокойство, пугливость, плаксивость, панические атаки и фобии, тремор и фибрилляторные сокращения мышц туловища и живота. Нередким признаком ТТ являются его глазные симптомы, обусловленные повышением тонуса мышц верхнего века и исчезающие с коррекцией состояния. Данное состояние важно отличать от эндокринной офтальмопатии – ассоциированного с иммуногенной тиреопатией заболевания аутоиммунной природы, в своей основе имеющего лимфоцитарную инфильтрацию образований глазницы и ретробульбарный отек [12]. Нарушения затрагивают также пищеварительный тракт (мальабсорбция) и половую систему (снижение фертильности).

Описанная еще Карлом фон Базедовым классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм – встречается примерно у 50% пациентов.

При подозрении на наличие у пациента ТТ на первом этапе показано определение уровня ТТГ. В случае обнаружения пониженного уровня ТТГ устанавливается факт ТТГ-независимого ТТ и проводится определение уровней свободных тироксина (Т4св) и трийодтиронина (Т3св) [13–15]. В случае

повышения хотя бы одной фракции можно говорить о манифестном ТТ, если они обе в норме – о субклиническом. Следующим этапом диагностического поиска является поиск этиологического фактора – триггера заболевания. Рассуждая о первопрочине ТТ, можно сосредоточиться на трех основных патогенетических вариантах синдрома:

1. Гиперпродукция ЩЖ (гипертиреоз) – ЩЖ в избытке продуцирует тиреоидные гормоны. Этот вариант ТТ имеет место при болезни Грейвса – Базедова, узловым и многоузловым токсическим зобом, токсической аденоме ЩЖ (болезнь Пламмера), ТТГ-секретирующей аденоме гипофиза, синдроме резистентности к тиреоглобулину (ТГ), пузырном заносе и хориокарциноме, гестационном ТТ, яичниковой строме, метастазах рака ЩЖ.

2. Деструктивные формы развиваются при разрушении фолликулов ЩЖ и попадании в кровяное русло избытка тиреоидных гормонов, содержащихся в коллоиде и тироцитах. Такой вариант развивается при подостром (тиреоидит де Кервена), послеродовом, безболевым («молчащем») и цитокин-индуцированном тиреоидитах, тиреотоксической фазе хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), а также при амиодарон-индуцированном тиреоидите 2-го типа. За исключением последнего заболевания, деструктивный ТТ, как правило, не отличается значительной тяжестью, при нем неэффективны тиреостатики, а заболевания, с ним протекающие, как правило, имеют достаточно хороший прогноз.

3. Артифициальные формы ТТ – передозировка препаратов и веществ, содержащих в своем составе тиреоидные гормоны (супрессивная терапия, самостоятельный прием лекарств), «гамбургер-тиреотоксикоз» [16]. Из инструментальных методов наиболее простым и информативным является ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяющее с высокой точностью определить объем ЩЖ, экзогенность структуры, наличие узлов и особенности кровотока, а также сцинтиграфия ЩЖ с ^{131}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$, отражающая функциональную активность тиреоидной ткани.

Наиболее частыми причинами ТТ являются БГ, многоузловой токсический зоб и гипертиреоидная фаза ХАИТ. Современные тенденции в медицине указывают на прогрессирующий рост числа пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ). Увеличивающийся интерес к данной патологии подкрепляется «пробелами» в знании патогенетических механизмов, ограничениями существующих методов диагностики и лечения и неопределенностью прогноза течения и исходов. Распространенность феномена носительства классических антител к ткани щитовидной железы (АТ к тиреопероксидазе – ТПО – и АТ к ТГ), патологическое значение которого остается до конца неясным, составляет 10–20% в разных возрастных группах [14, 17].

Известно, что риск развития АИЗ ЩЖ на 80% зависит от генетической предрасположенности, остальные 20% приносятся воздействием факторов окружающей среды, включая избыточное потребление йода и сезонность [18–20].

В регионах, характеризующихся достаточным потреблением йода, его избыточное употребление с пищей может стать триггером БГ (типичная американская диета содержит 300–700 мкг йода в сутки, fast-food диета – до 1000 мкг йода в сутки). Фармакологические дозы йода можно получить при использовании в пищу травяных и витаминных сборов, морских водорослей, препаратов от ожирения

Сведения об авторе:

Мельниченко Галина Афанасьевна – академик РАН, проф., д.м.н. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора Центра – директор Института клинической эндокринологии

Контактная информация:

Ларина Ирина Игоревна – клинический ординатор НМИЦ эндокринологии; e-mail: irina.larina1993@mail.ru

и целлюлита или при употреблении мяса, содержащего ЩЖ животных [1, 21]. Интересно отметить результаты датского когортного исследования с включением 111 565 пациентов с диагнозом АИТ, в котором показано, что рождение в летнее время значительно (до 2%) повышает риск манифестации АИТ впоследствии в жизни (в частности, в июне – до 4%) [18].

Болезнь Грейвса (болезнь Грейвса – Базедова)

БГ – системное АИЗ, развивающееся вследствие вырабатки стимулирующих АТ к рецептору ТТГ, проявляющееся поражением ЩЖ с развитием ТТ в сочетании с экстращитовидной патологией (офтальмопатия, претибальная микседема, акропатия, поражение сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся тахикардией, и др.) [1, 2, 13, 14, 22]. Она является мультифакториальным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на основе психосоциальных и средовых факторов/влияний.

БГ впервые описана в 1786 г. К. Парри. Тиреоидэктомия – первое эффективное лечение – разработана и в дальнейшем усовершенствована Т. Кохером, за что он удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 1904 г. В 1941 г. Хертц и Робертс (Массачусетский госпиталь) и Гамильтон с Лоуренсом (Университет в Беркли, Калифорния) впервые использовали ^{131}I для лечения гипертиреоза. В 1951 г. Т. Аствуд впервые показал эффективность тионамидов при гипертиреозе. В 1963 г. на конгрессе социалистических стран в г. Варна предложено использовать неэпонимический термин «диффузный токсический зоб», но к этому наименованию тоже накопились претензии (далеко не всегда есть собственно зоб, термин «токсический» слишком неточен, да и зоб не всегда только диффузный – возможно сочетание с узлами). С начала XXI в. в нашей стране постепенно становится обычным использование термина «болезнь Грейвса» или «болезнь Грейвса – Базедова». Лица женского пола заболевают БГ в 10–20 раз чаще. Распространенность БГ составляет около 0,1–0,2% [14]. Доминирующее значение в патогенезе имеет нарушение иммунологической толерантности, в рамках которого аутоагрессивные лимфоциты инфильтрируют паренхиму ЩЖ, распознавая в ней ряд аутоантигенов, и инициируют иммунный ответ к компонентам тироцитов. Основная роль в настоящее время отводится именно стимулирующим антителам к рецептору ТТГ, которые действуют подобно ТТГ, стимулируют синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, обуславливая классическую клиническую картину тиреотоксикоза [3, 13, 14, 22–24]. Нередко на первое место выходят именно проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, иногда имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век), встречающейся в клинической практике только в сочетании с БГ, что позволяет, как правило, безошибочно установить этиологию заболевания на ранних этапах обследования [22, 24]. Кроме характерных изменений гормонального спектра, принципиальное значение имеет выявление повышенного титра АТ к рецептору ТТГ – патогномоничный признак БГ. Однако следует помнить, что они также определяются у 17% пациентов со скитинграфически подтвержденным многоузловым токсическим зобом в йододефицитных регионах [1, 2, 21, 22, 24]. Вместе с тем возможно сочетание БГ и многоузлового токсического зоба (болезни Марине – Леннарта).

В 70–80% случаев возможно сочетанное или изолированное повышение уровней классических АТ к ТПО и ТГ, что может затруднять проведение дифференциальной диагностики с деструктивными формами ТТ (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита – АИТ, безболевого тиреоидита). Следует отметить, что только повышение уровня АТ выше референсной границы имеет диагностическое значение, поскольку в 10% случаев пациент может оказаться только носителем АТ. В свете этого не менее важное значение в постановке диагноза отводится инструментальным методам: УЗИ и скитинграфии с ^{131}I или $^{99\text{mTc}}$.

Типичной УЗ-картиной БГ является диффузное снижение эхогенности, такое же, как при тиреоидитах, что доказывает аутоиммунную природу обеих патологий. Однако, в отличие от тиреоидитов, БГ свойственны гиперваскуляризация и диффузное увеличение общего объема ЩЖ (встречается только при гипертрофической форме АИТ).

Скитинграфия ЩЖ с ^{131}I или $^{99\text{mTc}}$ показана при пограничном уровне АТ к рецептору ТТГ, УЗ-визуализации узловых образований в ЩЖ. Усиление диффузного захвата радиофармпрепарата (РФП) всей ЩЖ позволяет отличить БГ от деструктивного (подострого) тиреоидита, для которого характерен низкий захват изотопа железой (разрушение фолликулов ЩЖ), а также от автономного узла в ЩЖ (локальное накопление изотопа) [13, 21, 23]. Учитывая хронический йодный дефицит на территории Российской Федерации, наиболее часто БГ приходится дифференцировать с функциональной автономией ЩЖ [1–3, 22, 24, 25].

Не следует забывать и о диссеминированной форме функциональной автономии, при которой накопление РФП также носит диффузный характер, как при БГ, что не влияет на тактику лечения в целом при отсутствии эндокринной офтальмопатии.

В настоящее время основу лечения составляют три метода: консервативное лечение с использованием тиреостатиков, хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом.

Тиреостатическая терапия является методом выбора у комплаентных пациентов без выраженных осложнений ТТ при условии небольшого объема ЩЖ (до 40 мл) либо в рамках предоперационной подготовки. Используются тиамазол и пропилтиоурацил (у беременных в I триместре предпочтение отдается последнему, в остальных случаях это препарат второй линии) с приемом по схеме: «блокируй» или «блокируй и замещай». Несмотря на низкую частоту встречаемости (до 0,06%), важно помнить о таких побочных эффектах тионамидов, как агранулоцитоз, тромбоцитопения, токсический гепатит, и до начала терапии оценить гемограмму и биохимический печеночный комплекс [1–3, 13, 22, 24, 25]. В 30–40% случаев медикаментозная коррекция приводит к стойкой ремиссии заболевания, что подтверждает версию о влиянии данной группы препаратов непосредственно на аутоиммунный процесс. Однако в случае рецидива назначение второго курса бесперспективно. Целью оперативного лечения и радиоiodтерапии является максимальное разрушение «органа-мишени» аутоиммунного процесса с достижением стойкого гипотиреоза. Выбор типа радикальной тактики зависит от объема ЩЖ (загрудинное расположение с компрессионным синдромом), тяжести сопутствующей патологии и, в определенной мере, предпочтений самого пациента.

Функциональная автономия щитовидной железы

Функциональная автономия (ФА) ЩЖ – это повышенная продукция тиреоидных гормонов, не зависящая от регу-

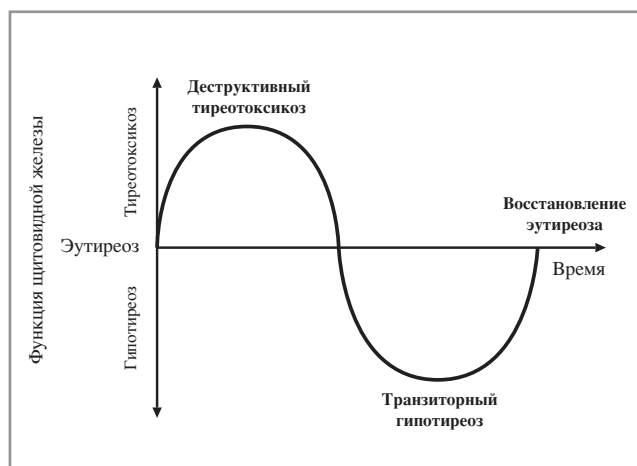
ляторного влияния ТТГ. Вследствие длительного дефицита йода в условиях хронической гиперстимуляции в тироцитах с наибольшим пролиферогенным потенциалом накапливаются соматические активирующие мутации, ведущие к автономному функционированию клеток железы. Классически (примерно в 80% случаев) они выявляются в активно пролиферирующих коллоидных узлах (узловой или многоузловой токсический зоб – крайняя степень проявления функциональной автономии) [1, 2, 13, 14, 22]. Также автономно функционирующие тироциты могут быть рассеяны по всей железе, обуславливая формирование диссеминированной формы автономии, о которой упоминалось ранее. На ранних стадиях развития ФА ЩЖ может ничем себя клинически не проявлять: как правило, уровни тиреоидных гормонов (Т3св и Т4св) долго остаются в пределах нормы, но при УЗИ обнаруживаются узловые структуры, активно поглощающие РФП («горячие» узлы) при скинтиграфии. Чаше это немолодые больные с сопутствующими заболеваниями, маскирующими основную причину болезни. Существующие методы визуализации позволяют установить наличие узлов с высоким захватом радиоактивного йода при пониженном захвате в остальной ткани ЩЖ. Процесс формирования ФА длится годами и проявляет себя клинически чаще после 45 лет. Напротив, БГ чаще встречается у детей, подростков и лиц детородного возраста. Ввиду отсутствия аутоиммунного компонента лечение ФА ЩЖ радикальное. Учитывая тенденцию к развитию у лиц пожилого возраста со множественными сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией пищеварительного тракта, неврологическими заболеваниями, методом выбора является радиойодтерапия. В случае наличия компрессионного синдрома показано оперативное лечение при условии предоперационной компенсации ТТ тиреостатиками [14].

Токсическая аденома щитовидной железы (болезнь Пламмера)

Аналогичными клинко-диагностическими характеристиками обладает токсическая аденома ЩЖ, также известная как болезнь Пламмера, – доброкачественная опухоль, проявляющаяся клинической картиной тиреотоксикоза и возникающая вследствие автономной гиперпродукции тиреоидных гормонов отдельными клетками фолликулярного эпителия. Причины и механизмы развития заболевания до сих пор остаются неясными, однако в настоящее время за основу патогенеза принимают спорадические мутации гена ТТГ-рецептора, в результате которых он обретает способность находиться в активном состоянии независимо от влияния ТТГ. Другой механизм образования автономной аденомы связывают с мутациями гена G-белка, повышающего функциональную активность отдельных фолликулярных клеток. Принципиальное отличие от функциональной автономии заключается в гистологической характеристике образования и независимости от потребления йода. В диагностической и лечебной тактике патология специфична не имеет.

Возвращаясь к вопросам дифференциальной диагностики ТТ в рамках аутоиммунной патологии, в качестве клинически важной проблемы следует выделить деструктивные формы тиреоидита, классическими примерами которых выступают ХАИТ, подострый тиреоидит де Кервена, послеродовой тиреоидит, а также «молчащий» (безболовой) тиреоидит [1, 2, 14, 22].

При всех деструктивных аутоиммунных тиреоидитах заболевание проходит несколько фаз (см. рисунок).



Естественное течение деструктивного тиреотоксикоза.

Первая тиреотоксическая фаза обусловлена антителозависимой атакой тироцитов комплекментом с последующим высвобождением тиреоидных гормонов в кровеносное русло. При условии деструкции значимого объема тиреоидной ткани, с переходом через эутиреоидное состояние, наступает вторая фаза – гипотиреоидная. В дальнейшем, при условии сохранения достаточного для синтеза гормонов объема паренхимы ЩЖ, возможно восстановление функции ЩЖ, в противном случае формируется стойкий первичный гипотиреоз. Тиреотоксическую фазу всех тиреоидитов необходимо дифференцировать, главным образом, с БГ [1, 2, 14, 26, 27]. Следует обратить внимание на то, что последняя достаточно часто манифестирует (рецидивирует) именно в послеродовом периоде и может быть инициирована назначением препаратов интерферона, носительство антител к тиреоидной ткани – нередкое явление, а УЗ-характеристики ЩЖ отражают лишь типичную картину аутоиммунного воспаления, не имеющую радикальных разграничений. В таких условиях принципиальное для дифференциальной диагностики значение приобретает скинтиграфия ЩЖ, позволяющая при БГ выявить диффузное усиление захвата ^{99m}Tc , а в случае деструктивного тиреоидита – снижение или отсутствие его захвата [1, 2, 13, 14, 22]. Важно также исследовать уровень антител к рецептору ТТГ; кроме того, в нетяжелых случаях информативно динамическое наблюдение – спонтанное наступление гипотиреоидной фазы спустя 2–4 мес от начала фазы тиреотоксической подтверждает факт деструкции. Клинические примеры сочетания этих двух патологий представляют собой казуистическую редкость.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

ХАИТ – это аутоиммунное заболевание ЩЖ, при котором происходит постепенное разрушение ее функционирующей ткани в процессе иммунного воспаления с формированием стойкого гипотиреоза. Наибольшие трудности для дифференциальной диагностики представляет гипертиреоидная фаза ХАИТ («хаши-токсикоз», как правило, не выходящий за рамки субклинического). ТТ манифестирует с дебюта АИТ и продолжается не более 4–6 мес с последующим постепенным развитием гипотиреоза. Любопытно, что в 2,1 случая на 100 тыс. населения клиническим его проявлением может выступить стероид-реактивная энцефалопатия, связанная с АИТ (SREAT), также известная как энцефалопатия Хашимото [1, 2, 22, 28].

Дифференциальная диагностика данной формы АИТ с БГ остается предметом дискуссий: классические антитиреоидные антитела (к ТГ и ТПО) определяются у 80–95% пациентов с обеими патологиями; экзогенная структура ЩЖ не имеет радикальных различий. Наиболее информативный метод – скintiграфия: поглощение РФП при ХАИТ может быть нормальным, пониженным или повышенным с неравномерным распределением, что определяет «пеструю» сканограмму у этих больных с зонами повышенного и пониженного захвата (аутоиммунная деструкция ткани ЩЖ).

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ, доказавшие свою эффективность.

В том случае, если результаты обследования не позволяют уточнить диагноз, необходимо временно выбрать наблюдательную тактику. Если симптомы ТТ не выражены, следует ограничиться назначением бета-блокаторов и препаратов седативного ряда. При более выраженных клинических проявлениях следует расценить заболевание как БГ и иницировать тиреостатическую терапию [1, 3, 13, 14, 22, 29].

Послеродовой тиреоидит и «молчащий» (безболевого) тиреоидит

Послеродовой тиреоидит является классическим примером иммуноопосредованного деструктивного тиреоидита. Полный его аналог, развивающийся вне беременности, – так называемый «молчащий» (безболевого) тиреоидит. Послеродовой тиреоидит развивается у 3–5% женщин в послеродовом периоде. Реальная распространенность безболевого тиреоидита неизвестна. Морфологическую основу заболеваний составляет лимфоцитарная инфильтрация паренхимы ЩЖ без образования гигантских клеток, клинически со смесью фаз транзиторного ТТ и гипотиреоза. Наибольшие сложности обусловлены рамками дифференциальной диагностики тиреотоксической фазы тиреоидита и БГ. При сборе анамнеза важное значение имеет указание на временной интервал между родами и манифестацией тиреоидита (легкий транзиторный ТТ через 1–3 мес после родов, сменяющийся гипотиреозом со спонтанной ремиссией через 6–8 мес).

При тиреоидите, как правило, обнаруживается повышенный титр АТ к ТПО без значимого повышения титра АТ к рецептору ТТГ. При УЗИ определяется диффузное или мультифокальное снижение эхогенности, при скintiграфии ЩЖ – диффузное снижение захвата ^{99m}Tc или ^{123}I . Определенные сложности при диагностике могут возникнуть у кормящих женщин, которым проведение скintiграфии ЩЖ противопоказано. Данная ситуация предполагает выжидательную тактику: в случае послеродового тиреоидита происходит постепенное снижение уровня тиреоидных гормонов в крови. Очень часто диагноз безболевого тиреоидита устанавливается ретроспективно, при динамическом наблюдении пациентов с субклиническим нарушением функции ЩЖ. Следует помнить о том, что наиболее частой причиной нарушения функции ЩЖ в послеродовом периоде является именно послеродовой тиреоидит, а не БГ или ХАИТ. В тиреотоксической фазе назначается симптоматическая терапия бета-адреноблокаторами, тиреостатическая терапия не показана [30].

Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена, вирусный)

В основе патогенеза лежит типичное вирусное поражение тироцитов с последующей репликацией вирусных ча-

стиц и апоптозом клеток хозяина. Предположительно инициатором деструкции тиреоидной ткани выступает вирусный агент (вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, ЕСНО, вирусы гриппа, вирус Эпштейн–Барр), также существуют данные о наличии HLA-BW35, обуславливающих предрасположенность к манифестации тиреоидита. Особенностью этой формы является яркая субъективная симптоматика четко локализованной боли, с иррадиацией в ухо и нижнюю челюсть с той же стороны, обусловленная отечным синдромом с растяжением капсулы ЩЖ. Наряду с этим отмечаются клиническая картина ТТ, астено-вегетативный синдром, субфебрилитет. Заболевание, как правило, обладает сезонностью проявления (осень-зима), дебютирует через 5–6 нед после перенесенной инфекции. При лабораторном исследовании в общем анализе крови – повышение СОЭ без лейкоцитарного сдвига, возможен лимфоцитоз. При гормональном исследовании возможно транзиторное обнаружение титра АТ к ТГ. При УЗИ – диффузное увеличение ЩЖ, облакоподобные зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях. При скintiграфии – снижение захвата РФП, типичное для деструкции. В качестве специфического подтверждающего теста используется тест Крайля: через 24–72 ч от назначения 20–40 мг/сут преднизолона отмечаются уменьшение болевого синдрома и тенденция к нормализации лабораторных показателей. Лечение проводится с использованием нестероидных противовоспалительных средств (кроме ацетилсалициловой кислоты), преднизолона, бета-адреноблокаторов (для устранения симптомов ТТ); антитиреоидные препараты не показаны [1, 2, 13, 22].

Транзиторный гипертиреоз беременных

К основным факторам, способным повлиять на результаты определения уровней тиреоидных гормонов во время беременности, относятся увеличение продукции тиреоидных гормонов под влиянием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышение уровня тироксин-связывающего глобулина и неэстерифицированных жирных кислот, увеличение почечной экскреции йода. В первой половине беременности уровень ТТГ может быть снижен (или даже подавлен) у 30% женщин; примерно у 2–3% женщин это сопровождается умеренным повышением уровня Т4св и в научной литературе отражено как транзиторный гестационный гипертиреоз [31]. Данное явление обусловлено физиологической гиперстимуляцией ЩЖ ХГЧ (при уровне, как правило, более 100 000 ЕД/л) на ранних сроках беременности (в I и II триместрах). Патогенетически данная форма ТТ обусловлена структурным сходством ХГЧ с ТТГ, а также его родством к рецептору к ТТГ. УЗ-структура ЩЖ при этом остается неизменной. Эта ситуация в подавляющем большинстве случаев не требует лечения, поскольку самостоятельно исчезает к середине II триместра беременности, однако ее необходимо дифференцировать с ТТ, развивающимся вследствие БГ, способным возникать на любом сроке беременности и сопровождающимся классическими отклонениями, описанными выше [1, 2, 22, 31].

Пузырный занос и хорионкарцинома

Пузырный занос и хорионкарцинома относятся к группе трофобластических болезней – редких опухолей, возникающих в результате малигнизации различных элементов трофобласта (cito-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беремен-

ностью. В основе патогенеза лежит выработка больших количеств ХГЧ, обладающего ТТГ-подобной активностью, что может приводить к гиперстимуляции ЩЖ и повышению продукции тиреоидных гормонов. В гормональном анализе соответственно наблюдается подавление ТТГ при умеренном повышении Т3св и Т4св на фоне высоких концентраций бета-ХГЧ (при нормальной беременности пик ХГЧ – в 9–10 нед, не выше 150 000 мМЕ/мл, с последующим снижением уровня). При скintiграфии характерно повышение захвата РФП ЩЖ. Методами лечения являются химиотерапия и хирургическое удаление [22, 32].

Метастазы рака щитовидной железы

Ткань фолликулярного рака ЩЖ способна накапливать радиоактивный йод, в редких случаях используя его для синтеза активных гормонов. При отсутствии офтальмопатии наблюдается классическая клиническая картина ТТ. При проведении скintiграфии может определяться повышенное накопление изотопа в участках, отдаленных от ЩЖ (в костях, легких). Для разрушения метастазов используют большие дозы ^{131}I [13, 22].

Яичниковая струма

Патогенез данного заболевания обусловлен гиперфункцией тиреоидной ткани, локализованной в тератоме яичника. В гормональном анализе: подавление ТТГ с высокими концентрациями Т3св и Т4св, при скintiграфии – отсутствие захвата РФП ЩЖ. Лечение сводится к удалению образования [33].

Среди ятрогенных форм ТТ наиболее часто можно встретить амиодарон-индуцированный ТТ 2-го типа и цитокин-индуцированный тиреоидит, развивающийся на фоне интерферонотерапии, а также ТТ вследствие экзогенных причин.

Амиодарон-индуцированный тиреоидит

Важной проблемой амиодарон-индуцированных тиреопатий является амиодарон-индуцированный ТТ. Ввиду специфики химической структуры в одной таблетке (200 мг) препарата содержится 75 мг йода с высвобождением около 6–9 мг неорганического йода, что в разы превышает суточную потребность взрослого человека (150 мкг) и обуславливает йод-индуцированное повреждение тиреоидной ткани (индукция оксидативного стресса) с изменением периферической конверсии тиреоидных гормонов [8, 34, 35]. Кроме того, амиодарон обладает самостоятельными специфическими агрессивными свойствами в отношении ЩЖ (прямое цитотоксическое влияние на тироциты) [36]. ТТ может развиться независимо от длительности терапии и, в силу накопительных способностей, даже после отмены препарата.

В качестве доминирующих клинических проявлений выступают сердечно-сосудистые (декомпенсация ишемической болезни сердца, аритмии) и неврологические расстройства (раздражительность, плаксивость, тремор). Учитывая антиадренергическую активность препарата, классическая клиническая картина ТТ может не иметь выраженных проявлений. Для выбора правильной лечебной тактики принципиальным является определение в ходе диагностики типа тиреопатии: амиодарон-индуцированная тиреопатия 1-го типа развивается на фоне существующей патологии ЩЖ и в своей основе предполагает йод-индуцированную стимуляцию синтеза тиреоидных гормонов. С учетом базовой патологии результаты лабораторно-инструментальных исследований будут типичны для аутоиммунного заболевания ЩЖ или ее ФА.

Амиодарон-индуцированная тиреопатия 2-го типа представляет собой лекарственное разрушение тироцитов исходно интактной ЩЖ и соответствует по своей природе деструктивному тиреоидиту (отсутствие антител к ЩЖ, отсутствие/снижение васкуляризации при УЗИ, снижение накопления РФП при скintiграфии). Главная клиническая особенность этих форм – тяжесть ТТ, в том числе развитие болевых форм по типу подострого тиреоидита.

Вследствие высоких сердечно-сосудистых рисков у пациентов, принимающих в качестве антиаритмической терапии амиодарон, при подтверждении любого из типов амиодарон-индуцированной тиреопатии необходимо рассмотрение вопроса об отмене амиодарона совместно с кардиологом [34, 37–39]. Методом лечения при амиодарон-индуцированной тиреопатии 1-го типа в целях подавления избыточного синтеза тиреоидных гормонов является длительное назначение тиреостатиков. При амиодарон-индуцированной тиреопатии 2-го типа показана инициация терапии глюкокортикоидами, в случае тяжелого течения ТТ – в комбинации с тионамидами. Хирургическое лечение показано при неэффективности длительной (≥ 6 мес) медикаментозной терапии. В случае сохранения захвата РФП ЩЖ возможна радиойодтерапия [34, 38–41].

Цитокин-индуцированный тиреоидит

Причиной развития цитокин-индуцированного тиреоидита является назначение пациенту препаратов интерферона по поводу различных заболеваний (гепатит С, заболевания крови и др.) с отсутствием четкой временной корреляции между развитием тиреоидита и длительностью терапии интерферонами. Данная форма тиреоидита развивается у 20% носителей АТ к ТПО, в дебюте представляет собой типичный деструктивный ТТ нетяжелого течения и чаще диагностируется при плановом гормональном обследовании пациентов, получающих препараты данной группы [2, 22].

Экзогенный тиреотоксикоз

Экзогенный ТТ можно разделить на ятрогенный (в том числе при супрессивной терапии после удаления папиллярного или фолликулярного рака ЩЖ) и искусственный (factitia), связанный с осознанным или неосознанным применением препаратов ЩЖ или ее компонентов самими пациентами.

Экзогенный ТТ может быть обусловлен чрезмерным пероральным потреблением синтетического гормона в лечебных целях (супрессивная терапия высокодифференцированного рака ЩЖ) либо в качестве скрытого использования. Некоторые, зачастую психически неуравновешенные, люди скрытно принимают большие количества тиреоидных гормонов, в том числе с целью снижения массы тела, или же в рамках болезни Мюнхгаузена.

Потеря массы тела, раздражительность, учащенное сердцебиение, тремор развиваются в отсутствие зоба и офтальмопатии. Характерными признаками являются низкий уровень ТТГ и ТТ, высокие концентрации Т4св и Т3св. Лечение, как правило, требует участия психотерапевта, подробного разъяснения опасности длительного приема тиреоидных гормонов, приводящего к поражению сердца, мышечной слабости, остеопорозу. Также следует помнить о нефармакологической причине экзогенного ТТ, а именно – пищевом ТТ, вызванном приемом мяса или колбасы, содержащей ткань ЩЖ, непреднамеренно смешанной с мышцами и другими тканями шеи животного. В литературе описано явление «гамбургер-тиреотоксикоза» в Канаде, на северо-западе

США, в Испании, где систематическое употребление гамбургеров и мясного фарша, содержащих тиреоидную ткань, приводило к рецидивирующему ТЗ-ТТ. В настоящее время министерством сельского хозяйства США продажа такого мяса запрещена. У пациентов с рецидивирующим ТТ при отсутствии зоба и глазных симптомов, антител к рецептору ТТГ, ТПО и ТГ, позволяющих исключить БГ, в рамках диагностического алгоритма важное значение необходимо уделить тщательному сбору анамнеза (прием лекарственных препаратов, процедур с введением йод-содержащих препаратов, навязчивые идеи, бытовой анамнез) [16, 25]. Низкое поглощение РФП при скintiграфии ЩЖ, характерное для экзогенного ТТ, неспецифично и встречается также при тиреоидитах или йод-индуцированном ТТ. В таких случаях ключом к дифференциации эндогенных и экзогенных причин является уровень ТГ крови: он повышен лишь в случае эндогенного ТТ [42–45].

Состояния, при которых повышенная либо нормальная секреция ТТГ сочетается с повышенным уровнем свободных фракций Т3 и Т4, обозначают как синдромы неконтролируемой секреции ТТГ. К ним относят ТТГ-секретирующие аденомы и случаи резистентности к тиреоидным гормонам [4, 5, 46].

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (RTH) является наследственным заболеванием, характеризующимся пониженной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам ЩЖ [5]. Идентифицированы два гена, расположенных на 17-й и 3-й хромосомах и кодирующих рецепторы к тиреоидным гормонам TRa1 и TRp. Эти рецепторы имеют три основные изоформы: TRa1 (преимущественная экспрессия в центральной нервной системе, миокарде, скелетных мышцах), TRP1 (в печени и почках) и TRP2 (в гипофизе и гипоталамусе), мутации которого наиболее часты [47]. Мутация в гене *TRHB* изменяет строение рецептора таким образом, что он теряет способность связывать Т3, сохраняя при этом способность связывать ДНК [5, 19, 47, 48]. Всего к настоящему времени выявлено более 120 различных мутаций в гене [19]. Клинически большинство больных RTH находятся в эутиреоидном состоянии, поскольку дефект рецептора частично компенсируется повышенным уровнем тиреоидных гормонов и лечения, как правило, не требует. Однако в зависимости от типа резистентности симптоматика может варьировать от гипертиреоза до гипотиреоза, компенсируемого только введением высоких доз лиотиронина. ТТ, как правило, наблюдается при избирательной резистентности гипофиза к тиреоидным гормонам. Данный вариант заболевания, как правило, наследуется аутосомно-доминантно, характеризуется нормальным уровнем ТТГ в сыворотке и в подавляющем большинстве случаев сочетается с печеночной резистентностью. Другие два варианта: генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам и частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам – протекают с повышением уровней Т4св и Т3св в сыворотке без подавления уровня ТТГ. Однако при генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам все ткани-мишени резистентны к этим гормонам, а содержание ТТГ в сыворотке регулируется тиролиберином. Резистентность органов-мишеней (костей, мозга, печени, сердца, гипофиза) к тиреоидным гормонам у разных больных различается. Характерными симптомами являются зоб, задержка физического и полового развития, рассеянное внимание, гиперактивность и тахикардия в покое. В частности, весьма

разнообразны могут быть нарушения интеллекта у детей: от нарушения внимания до умственной отсталости. Другие компоненты синдрома: низкорослость, зернистость или истерченность эпифизов на рентгенограмме (из-за неравномерной оссификации эпифизов вследствие недостаточного эффекта тиреоидных гормонов), прочие аномалии опорно-двигательной системы и соматические аномалии. У большинства больных с RTH дефект рецептора частично компенсируется повышенным уровнем тиреоидных гормонов, и лечения, как правило, не требуется. Иногда в подобных случаях ошибочно диагностируют БГ и подвергают больных радиойодтерапией или хирургическому лечению. Некоторые дети с этим синдромом нуждаются в лечении тиреоидными гормонами для устранения отставания в росте и умственном развитии [49]. Целью лечения является нормализация уровня ТТГ и собственно тиреоидных гормонов. С этой целью за рубежом применяется аналог гормона щитовидной железы — трийодтироуксусная кислота (TRIAС), которая в России не зарегистрирована. Также необходимо помнить, что применение антигипертиреоидных препаратов при синдроме RTH, как правило, не показано. При наличии выраженной синусовой тахикардии применяются бета-адреноблокаторы.

RTH по сути является диагнозом исключения, который обязательно должен быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Дифференциальная диагностика должна проводиться с БГ и, главным образом, с ТТГ-секретирующей опухолью гипофиза [5, 47, 50].

ТТГ-секретирующая опухоль гипофиза

Состоящие из тиреотрофов, подобные опухоли практически всегда доброкачественные – в литературе описано всего одно наблюдение опухоли с множественными метастазами [51]; исключительно редко опухоль может быть эктопированной [52]. Внутри опухолевой клетки происходят посттрансляционные изменения ТТГ, которые приводят к изменению его биологической активности. Кроме того, тиреотропинома, как правило, резистентна к повышенному уровню тиреоидных гормонов, но обладает повышенной чувствительностью к снижению их количеству, что объясняет очень высокую секрецию ТТГ и более агрессивный рост опухоли после проведения тиреоидэктомии, радиойодтерапии и назначения тиреостатиков [46, 52, 53]. Алгоритм диагностики включает гормональное исследование, отражающее повышенные уровни свободных фракций тиреоидных гормонов в сочетании с неподдавленной (повышенной либо нормальной) концентрацией ТТГ, а также обязательное проведение магнитно-резонансной (МРТ) либо компьютерной томографии (КТ) головного мозга, при котором в 72% наблюдений визуализируется макроаденома с супраселлярным ростом либо различной степени инвазией в кавернозные синусы. Следует отметить, что при тиреотропиномах отсутствует корреляция между уровнем ТТГ в крови и размером опухоли [4]. Выявление аденомы гипофиза при МРТ либо КТ и наличие признаков гиперсекреции других гормонов аденогипофиза, симптомов сдавления окружающих структур (головная боль, зрительные нарушения) подтверждают наличие тиреотропиномы. Однако не исключено сочетание гормонально неактивной аденомы гипофиза и RTH. Существует ряд лабораторных тестов, подтверждающих опухолевую секрецию ТТГ. В зарубежной литературе диагностическое значение имеет повышенное соотношение альфа-субъединицы к ТТГ (>1), причем значимое повышение ее уровня либо резкое и значительное падение секреции ТТГ и альфа-субъединицы может быть

маркером снижения степени дифференцировки опухоли, более агрессивного ее роста [4, 51, 52]. В сложных диагностических случаях показано проведение функциональных проб: стимуляционного теста с ТРГ (тиреотропином не отвечает на введение ТРГ), а также проба с подавлением ТЗ (проба Вернера – прием 80–100 мкг ТЗ в течение 8–10 дней), основанная на принципе отрицательной обратной связи – угнетении секреции ТТГ у здоровых людей. При наличии тиреотропиномы не происходит подавления ТТГ. Данный тест является самым чувствительным и специфичным для диагностики тиреотропиномы у пациентов с радиоiodотерапией или тиреоидэктомией в анамнезе [54]. Следует помнить, что пожилым людям, а также лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями проба противопоказана. Диагностической ценностью также обладает определение уровня основного обмена и времени рефлекс ахиллова сухожилия, а также уровни биохимических маркеров: глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), холестерина, ангиотензин-превращающего фермента, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (СТх) и т. д. [4, 46, 54–56]. При РТН концентрации ГСПС, СТх, АПФ и остеокальцина, как правило, находятся в пределах референсных значений, в то время как у всех больных с тиреотоксикозом, в том числе и при тиреотропиноме, наблюдается повышение их секреции. Концентрация общего холестерина у пациентов с тиреотропиномой снижена в сравнении с пациентами с РТН [54]. В сложных диагностических случаях показано проведение генетического исследования на наличие мутаций в генах,

кодирующих бета-рецептор тиреоидных гормонов. Основу лечебной тактики составляет хирургическое удаление опухоли (трансназально эндоскопически или транскраниально) с восстановлением эутиреоидного статуса. Принимая во внимание фиброзирующий характер опухоли наряду с инвазией в окружающие структуры, с целью уменьшения интраоперационных рисков в рамках подготовки к оперативному вмешательству необходимо достижение эутиреоза путем назначения аналогов соматостатина, тиреостатиков в сочетании с бета-адреноблокаторами.

В качестве альтернативы, при наличии противопоказаний к оперативному лечению или отказе пациента, возможно проведение радиотерапии с последующим назначением аналогов соматостатина [4, 45].

Заключение

Синдром ТТ охватывает широкий спектр патологий, в том числе не связанных с заболеванием ЩЖ. Доступность и простота современных диагностических методов позволяют сформировать диагностический алгоритм, необходимый для персонификации подходов к ведению пациентов с заболеваниями, проявляющимися клинической картиной ТТ. Стоит отметить, что в настоящее время доминирующее значение приобретает проблема взаимного влияния эндокринной и иммунной систем, нередко дебютирующая патологией именно ЩЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007 [Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev VV. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.)].
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229
- Фадеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса. *Медицинский совет*. 2014;(4):44-48 [Fadeev VV. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Meditsinskii Sovet = Medical Council*. 2014;(4):44-48 (In Russ.)].
- Пржиялковская Е.Г., Газизова Д.О., Григорьев А.Ю. и др. Тиреотропинома: трудности дифференциальной диагностики (клинический случай). *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011;7(2):68-73 [Prjialkovskaja EG, Gasizova DO, Grigoryev AY, et al. Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (Case report). *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2011;7(2):68-73 (In Russ.)]. doi: 10.14341/kt20117268-73
- Калдымова В.А., Кияев А.В., Тюльпаков А.Н. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013;9(1):51-53 [Kaldymova VA, Kiyaev AV, Tyulpakov AN. Syndromes of resistance to thyroid hormone. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2013;9(1):51-53 (In Russ.)]. doi: 10.14341/kt20139151-53
- Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., Бутаева С.В., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):39-45 [Petrik GG, Kosmacheva ED, Polyakova Yul, et al. TSH-secreting pituitary adenoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):39-45 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201763130-36
- Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Consilium medicum*. 2003;5(11):660-663 [Ametov AS, Konieva MYu, Lukyanova IV. Cardiovascular system in thyrotoxicosis. *Consilium medicum*. 2003;5(11):660-663 (In Russ.)].
- Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(3):115-126. doi: 10.1177/2042018811398516
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(1):35-45 [Dedov II, Melnichenko GA, Belaia ZhE, Rozhinskaya LI. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX–XXI centuries. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):35-45 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201157135-45
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2007;53(5):9-14 [Belaia ZhYe, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. Influence of manifest and subclinical thyrotoxicosis on the bone system of adults. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2007;53(5):9-14 (In Russ.)].
- Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Остеопороз в практике врача-эндокринолога: современные методы лечения. *Фарматека*. 2010;(3):39-45 [Rozhinskaya LYa, Belaia ZhYe. Osteoporosis in the practice of an endocrinologist: modern methods of treatment. *Farimateka = Farmathea*. 2010;(3):39-45 (In Russ.)].
- Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиции офтальмолога и эндокринолога. *Клиническая офтальмология*. 2000;(1):11-14 [Brovkina AF, Pavlova TL. Endocrine ophthalmopathy from the position of ophthalmologist and endocrinologist. *Klinicheskaya Oftalmologiya*. 2000;(1):11-14 (In Russ.)].
- Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова),

- узловым/многоузловым зобом. Москва; 2014. С. 1-25 [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, Rummyantsev PO, Fadeev VV, Petunina NA. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheskii zob, bolezni Greivsa-Bazedova), uzlovym/mnogouzlovym zobom* [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, Graves-Bazedov's disease), nodal / multinodular goiter]. Moscow; 2014. P. 1-25 (In Russ.)].
14. Трошина ЕА. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и консервативное лечение (лекция для врачей). *Трудный пациент*. 2013;11(7):22-25 [Troshina EA. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and conservative treatment (lecture for doctors). *Trudnyi Patsient = Difficult Patient*. 2013;11(7):22-25 (In Russ.)].
15. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2016 года. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017;13(3):45-56 [Fadeev VV. Review of American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017;13(3):45-56 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2017345-56
16. Мельниченко Г.А. Артифициальные состояния в эндокринологии (часть 1, часть 2). 20 Мая 2014. [Melnichenko GA. Artistic conditions in endocrinology (part 1, part 2). May 20, 2014. (In Russ.)].
17. Lazarus J, Obuobie K. Thyroid disorders – an update. *Postgrad Med J*. 2000 Sep;76(899):529-536. doi: 10.1136/pmj.76.899.529
18. Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):832-837. doi: 10.1111/cen.13425
19. Доступно по ссылке: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
20. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol*. 2003 Jan;148(1):1-9. doi:10.1530/eje.0.1480001
21. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. Москва: Адамант; 2002. 340 с. [Dedov II, Gerasimov GA, Sviridenko NYu, Melnichenko GA, Fadeev VV. *Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossii. Prostoie reshenie slozhnoi problemy* [Iodine Deficiency Diseases in Russia. A simple solution to a complex problem]. Moscow: Adamant; 2002. 340 p. (In Russ.)].
22. Смирнов В.В., Маказан Н.В. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение. *Лечащий врач*. 2010;(5):71-79 [Smirnov VV, Makazan NV. Syndrome of thyrotoxicosis: causes, diagnosis, treatment. *Lechashchii Vrach = Attending Physician*. 2010;(5):71-79 (In Russ.)].
23. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба. *Русский медицинский журнал*. 2002;10(11):513-516 [Fadeev VV. Diagnosis and treatment of toxic goiter. *Russkii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2002;10(11):513-516 (In Russ.)].
24. Безлепкина О.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(3):59-68 [Bezlepkin OA. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Graves' disease in children. *Problemy Endokrinologii*. 2014;60(3):59-68 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460359-68
25. Barbesino G, Tomer Y. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2247-2255. doi: 10.1210/jc.2012-4309
26. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jan;154(1):29-38. doi: 10.1530/eje.1.02060
27. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):204-213. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x
28. Liyanage CK, Munasinghe TMJ, Paramanathan A. Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis Presenting with Fever and Confusion. *Case Rep Neurol Med*. 2017;2017:1-4. doi: 10.1155/2017/3790741
29. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-734. doi: 10.1038/nrendo.2013.193
30. Keely EJ. Postpartum thyroiditis: an autoimmune thyroid disorder which predicts future thyroid health. *Obstet Med*. 2011;4(1):7-11. doi: 10.1258/om.2010.100041
31. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Гипотиреоз и изолированная гипотироксинемия во время беременности. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011;7(1):6-14 [Fadeev VV, Lesnikova SV. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia during pregnancy. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2011;7(1):6-14 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2011716-14
32. Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных новообразований плаценты. Москва; 2014 [Kuznetsov VV, Meshcheryakova LA, Khokhlova SV. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh novoobrazovaniy platsenty* [Clinical recommendations for diagnosis and treatment of placental malignancies]. Moscow; 2014 (In Russ.)].
33. Огнерубов Н.А., Улитина Е.Д. Струма яичника: случаи из практики. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013;18(5):2855-2859 [Ognerubov NA, Ulitina ED. Struma ovary: case histories. *Vestnik Tambovskogo Universiteta = Bulletin of Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences*. 2013;18(5):2855-2859 (In Russ.)].
34. Платонова Н.М. Современные аспекты диагностики и лечения амидарон-индуцированного тиреотоксикоза. *Поликлиника. Эндокринология/кардиология*. 2016;1(2):45-50 [Platonova NM. Modern aspects of diagnostics and treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Poliklinika. Endokrinologiya/Kardiologiya = Polyclinic. Endocrinology/Cardiology*. 2016;1(2):45-50 (In Russ.)].
35. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Mar;62(3):563-568. doi: 10.1210/jcem-62-3-563
36. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7):635-640. doi: 10.1007/BF03347021
37. Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in Overt and Subclinical Hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(3):e44157. doi: 10.5812/ijem.44157
38. Maseeh-uz-Zaman, Fatima N, Sajjad Z. Amiodarone therapy: don't forget thyroid. *JPM J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3):268-272.
39. Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Атаманова Т.М., Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицин С.П. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов, принимающих амидарон. Методы коррекции тиреоидной дисфункции. *Клиническая тиреоидология*. 2004;2(4):19-26 [Sviridenko NYu, Molashenko NV, Platonova NM, Atamanova TM, Serdyuk SE, Bakalov SA, Golitsin SP. Functional state of the thyroid gland in patients taking amiodarone. Methods of correcting thyroid dysfunction. *Klinicheskaya Tireoidologiya = Clinical Thyroidology*. 2004;2(4):19-26 (In Russ.)].
40. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):363-368. doi: 10.1530/EJE-14-0267
41. Brooks MJ, Pattison DA, Teo EP, Price S, Gurvitch R. Amiodarone-Induced Destructive Thyroiditis Associated with Coronary Artery Vasospasm and Recurrent Ventricular Fibrillation. *Eur Thyroid J*. 2013;2:65-66. doi: 10.1159/000345528
42. Parmar MS, Sturge C. Recurrent hamburger thyrotoxicosis. *CMAJ*. 2003 Sep 2;169(5):415-417.
43. Hendriks LEL, Looij BJ. Hyperthyroidism caused by excessive consumption of sausages. *Neth J Med*. 2010 Mar;68(3):135-137.
44. Megias MC, Iglesias P, Villanueva MG, Diez JJ. Intermittent and recurrent episodes of subclinical hypothyroidism, central hypothyroidism and T3-toxicosis in an elderly woman. *Case Reports*. 2012;2012(aug14 2):bcr2012006260-bcr2012006260. doi: 10.1136/bcr-2012-006260
45. Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):433-442. doi: 10.1530/eje.0.1480433
46. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Tre-

- atment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):76-82. doi: 10.1159/000351007
47. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. Москва: БИНОМ; 2011. С. 356-357 [Gardner D, Shobek D. *Bazisnaya i klinicheskaya endokrinologiya* [Basic and clinical endocrinology]. Moscow: BINOM; 2011. P. 356-357 (In Russ.)].
 48. Collingwood TN. A role for helix 3 of the TRbeta ligand-binding domain in coactivator recruitment identified by characterization of a third cluster of mutations in resistance to thyroid hormone. *EMBO J*. 1998;17(16):4760-4770. doi: 10.1093/emboj/17.16.4760
 49. Refetoff S. Resistance to thyroid hormone with and without receptor gene mutations. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003 Feb;64(1):23-25.
 50. Safer JD, Cohen RN, Hollenberg AN, et al. Defective release of corepressor by hinge mutants of the thyroid hormone receptor found in patients with resistance to thyroid hormone. *J Biol Chem*. 1998 Nov 13;273(46):30175-30182. doi: 10.1074/jbc.273.46.30175
 51. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):529-533. doi: 10.1210/jcem.76.2.8432799
 52. Мартынова Е. Клинический случай. Эктопическая ТТГ-секретирующая аденома у 41-летнего мужчины. *Актуальная эндокринология*. 2014 [Martynova E. Clinical case. Ectopic TTG-secreting adenoma in a 41-year-old man. *Actual Endocrinology*. 2014 (In Russ.)].
 53. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors: Diagnostic Criteria, Thyroid Hormone Sensitivity, and Treatment Outcome in 25 Patients Followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):476-486. doi: 10.1210/jcem.84.2.5505
 54. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006 Sep;2(9):524-528; quiz following p528.
 55. Okuno S, Inaba M, Kitatani K, Ishimura E, Yamakawa T, Nishizawa Y. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Osteoporos Int*. 2005;16(5):501-509. doi: 10.1007/s00198-004-1712-4
 56. Chatterjee VKK. Resistance to Thyroid Hormone. *Horm Res*. 1997;48(4):43-46. doi: 10.1159/000191312

Поступила 02.04.2018

Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Ю.В. ЖЕРНАКОВА¹, Е.А. ЖЕЛЕЗНОВА¹, И.Е. ЧАЗОВА¹, Е.В. ОШЕПКОВА¹, Ю.А. ДОЛГУШЕВА¹, Е.Б. ЯРОВАЯ¹, Н.В. БЛИНОВА¹, А.А. ОРЛОВСКИЙ¹, И.Д. КОНОСОВА¹, С.А. ШАЛЬНОВА², О.П. РОТАРЬ³, А.О. КОНРАДИ³, Е.В. ШЛЯХТО³, С.А. БОЙЦОВ¹ ОТ ИМЕНИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ*

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Абдоминальное ожирение (АО) является предиктором как сердечно-сосудистых заболеваний, так и сахарного диабета 2-го типа. Оценка его распространенности и изучение социально-экономического статуса лиц с данным фенотипом ожирения необходимы для разработки эффективных механизмов борьбы с этим фактором риска в популяции.

Цель исследования – определить распространенность АО в популяции и оценить его связь с социально-экономическими факторами на основании данных, полученных в ходе исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации).

Материалы и методы. Объект исследования – случайная популяционная выборка мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет из 13 регионов РФ ($n=21\,817$). Абдоминальное ожирение у мужчин определялось как окружность талии (ОТ) >94 см, у женщин – ОТ >80 см. За критерий общего ожирения принят индекс массы тела (ИМТ) $>30,0$ кг/м².

Результаты и обсуждение. Распространенность АО в РФ составила 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин), тогда как доля лиц с ожирением, определяемым по ИМТ, значительно ниже (33,4%). Число обследованных с АО увеличивалось с возрастом, как среди мужчин, так и среди женщин ($p<0,0001$). Лица с АО чаще относились к категории людей с низким и очень низким доходом и невысоким уровнем образования ($p<0,0001$). Прямой связи статуса занятости и семейного положения с АО в настоящем исследовании не выявлено, однако ОТ оказалась статистически значимо большей у работающих мужчин по сравнению с теми, кто никогда не работал ($p<0,0001$), у молодых мужчин и женщин, состоящих в браке, а также у состоящих в браке мужчин старшей возрастной группы ($p<0,0001$).

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, ожирение, абдоминальное ожирение, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, социально-экономический портрет.

The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF

Yu.V. ZHERNAKOVA¹, E.A. ZHELEZNOVA¹, I.E. CHAZOVA¹, E.V. OSHCHEPKOVA¹, Yu.A. DOLGUSHEVA¹, E.B. YAROVAYA¹, N.V. BLINOVA¹, A.A. ORLOVSKY¹, I.D. KONOSOVA¹, S.A. SHALNOVA², O.P. ROTAR², A.O. KONRAD³, E.V. SHLYAKHTO³, S.A. BOYTSOV¹ ET AL.*

¹National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²National Scientific Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Abdominal obesity (AO) is a predictor of cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2. The assessment of the disease prevalence and the study of socioeconomic status of people with this phenotype of obesity are necessary to develop effective mechanisms to combat this risk factor in the population.

The aim of the study is to determine the prevalence of AO in the population and to assess the association with socioeconomic factors according to the data of the ESSE-RF study (Epidemiology of Cardiovascular diseases in the Regions of the Russian Federation).

Materials and methods. The object of the study is a random population sample of men and women aged 25–64 years from 13 regions of the Russian Federation ($n=21\,817$). Abdominal obesity in men was defined as waist circumference (WC) >94 cm, and in women – WC >80 cm. Body mass index (BMI) >30.0 kg/m² was adopted as the criterion of common obesity.

Results and discussion. The prevalence of AO in Russia was 55% (61.8% in women and 44% in men), while the percent of people with obesity, defined by BMI was significantly lower (33.4%). The number of examined patients with AO increased with age among both men and women ($p<0.0001$). A person with AO more often were people with low and very low income and low education levels ($p<0.0001$). Direct association between employment status and family status and AO in present study did not find, but WC was statistically significantly important criterion among male workers in comparison with those who never worked ($p<0.0001$), young men and women married, as well as married men of older age groups ($p<0.0001$).

Keywords: epidemiological study, obesity, abdominal obesity, risk factors, cardiovascular disease, socio-economic portrait.

АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
МС – метаболический синдром

ОТ – окружность талии
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СЭС – социально-экономический статус
ХБП – хроническая болезнь почек

Несмотря на значимость проблемы ожирения, ее решение к настоящему времени найти не удалось. Учитывая тенденцию к увеличению числа лиц с ожирением в разных странах примерно на 1% в год, актуальность данной темы растёт с каждым годом. В течение последних трех десятилетий распространенность ожирения в мире почти удвоилась, а средний индекс массы тела (ИМТ) увеличился на 0,4 кг/м² за десятилетие для мужчин и на 0,5 кг/м² за десятилетие для женщин [1]. Быстро возрастает доля лиц с крайней степенью ожирения [2]. В 2015 г. 4,0 млн случаев смерти во всем мире обусловлено высоким ИМТ, что составило 7,1% смертей от всех причин [3].

Однако ИМТ не делает различий между мышечной и жировой тканью и характером распределения последней. По результатам исследований, окружность талии (ОТ) является более четким предиктором и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и сахарного диабета (СД) [4].

Проблема ожирения имеет многофакторный характер, важную роль играют: наследственность, питание, окружающая среда, культурные предпочтения, непереносимость продуктов, перинатальное питание, предыдущие или текущие болезни и уровень физической активности [5]. Выявлено, что ожирение является провоспалительным состоянием, увеличивающим риск хронических заболеваний [6–8]. Больные с избыточной массой тела и ожирением чаще обращаются за медицинской помощью, что увеличивает затраты на здравоохранение. Качество жизни у лиц с ожирением несравнимо хуже, чем у лиц с нормальной массой тела [9]. По данным исследований и метаанализов, избыточная масса тела и ожирение непосредственно связаны с высокой частотой сопутствующих заболеваний [10–12]. Статистически значимые ассоциации выявлены между ожирением и СД 2-го типа, всеми видами рака (кроме рака пищевода и предстательной железы), ССЗ, астмой, заболеваниями желчного пузыря и опорно-двигательного аппарата [11, 13].

Сведения об авторах:

Железнова Екатерина Александровна – лаборант-исследователь лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний НМИЦК

Чазова Ирина Евгеньевна – д.м.н., проф., академик РАН, директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦК

Ощепкова Елена Владимировна – д.м.н., проф., руководитель лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний НМИЦК

Долгушева Юлия Александровна – к.м.н., м.н.с. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний НМИЦК

Яровая Елена Борисовна – д.м.н., проф. каф. теории вероятностей механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Орловский Алексей Александрович – студент каф. теории вероятностей механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Коносова Ирина Димитриевна – к.м.н., м.н.с. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний НМИЦК

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., проф., руководитель отд. эпидемиологии НМИЦПМ

Ротарь Оксана Петровна – д.м.н., зав. науч.-исслед. лаб. эпидемиологии неинфекционных заболеваний НМИЦ им. В.А. Алмазова

Конради Александра Олеговна – д.м.н., проф., зам. директора НМИЦ им. В.А. Алмазова

Шляхто Евгений Владимирович – д.м.н., проф., акад. РАН, ген. директор НМИЦ им. В.А. Алмазова

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, ген. директор НМИЦК

Основным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире является артериальная гипертензия (АГ), которая наиболее тесным образом связана с ожирением [12, 13]. Результаты широко известного Framingham Heart Study выявили, что 34% мужчин и 62% женщин с АГ в возрасте 35–75 лет имели избыточную массу тела (определяемую как ИМТ ≥ 25 кг/м²) [14]. По данным регистра Campania Salute Network, включившего 8815 лиц с АГ в анамнезе, 49% пациентов обладали избыточной массой тела, 27% – страдали ожирением. Сопутствующее ожирение оказалось связано со значительным увеличением распространенности гипертрофии левого желудочка [15]. В японском исследовании Tanno-Sobetsu Study абдоминальное ожирение (АО) повышало риск развития АГ в 2,33 раза [16]. Исследование The Physician's Health (наблюдение в течение 14,5 года) показало, что при каждом увеличении ИМТ на 1 единицу риск возникновения АГ увеличивается на 8% [13]. С другой стороны, потеря массы тела снижает риск развития АГ. В исследовании Framingham Heart Study выявлено, что устойчивая потеря массы тела 1,8 кг и более связана с долгосрочным снижением риска АГ (на 22% у пациентов среднего возраста и на 26% – у пожилых). Также снижение массы тела связано с нормализацией артериального давления и геометрии левого желудочка [13].

С увеличением массы тела возрастает риск инсульта; данные исследований демонстрируют связь ожирения с повышенной распространенностью атеросклеротических бляшек в каротидных артериях [15]. Y. Guo и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты метаанализа, включившего 8 исследований, по данным которого избыточная масса тела и ожирение в молодом возрасте сопровождаются повышенным риском развития нарушений мозгового кровообращения [17]. У более возрастных лиц (40–80 лет) имеется связь АО с повышением риска развития геморрагического и ишемического инсульта, что показано в японском метаанализе 2010 г. Hiroshi Yatsuya и соавт. [18].

Высокий ИМТ является одним из самых значимых факторов риска развития хронической болезни почек (ХБП) [19]. Ожирение вызывает различные структурные, гемодинамические и метаболические изменения в почках [20]. В литературе выделяют отдельную нозологию – «гломерулопатия, связанная с ожирением» [21–23]. Компенсаторная гиперфилтрация на фоне избыточной массы тела, повышение внутриклубочкового давления повышают риск развития фиброза клубочков почек и ХБП в долгосрочной перспективе [19]. В последнее время стало очевидным, что решающая роль в поражении почек у больных с АО принадлежит медиаторам, секретируемым адипоцитами висцерального жира, оказывающим повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. Кроме того, избыток в крови инсулина, наблюдающийся у этих больных, непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов почечного тубулоинтерстиция, тем самым индуцируя процессы локального почечного фиброгенеза [5].

АО в сочетании с другими метаболическими факторами риска составляет понятие метаболического синдрома (МС); риск развития сердечно-сосудистых осложнений,

Контактная информация:

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., в.н.с. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний НМИЦК; тел.: +7(495)414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru

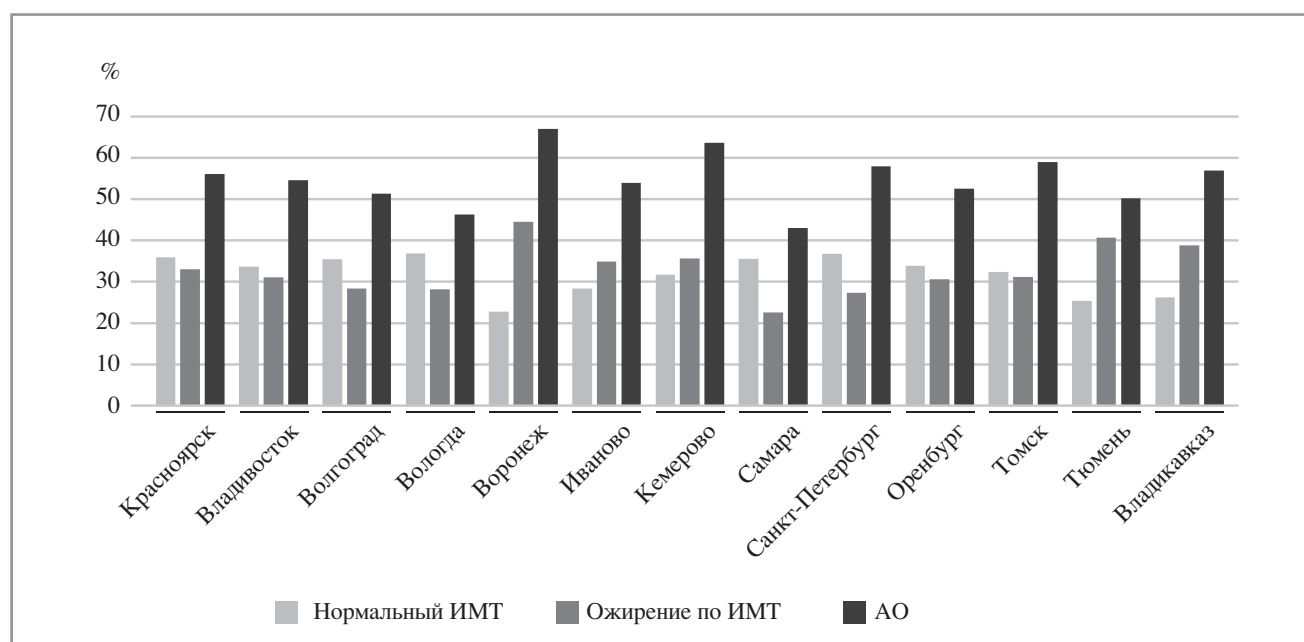


Рис. 1. Распространенность ожирения в регионах РФ, по данным различных маркеров (ЭССЕ-РФ).

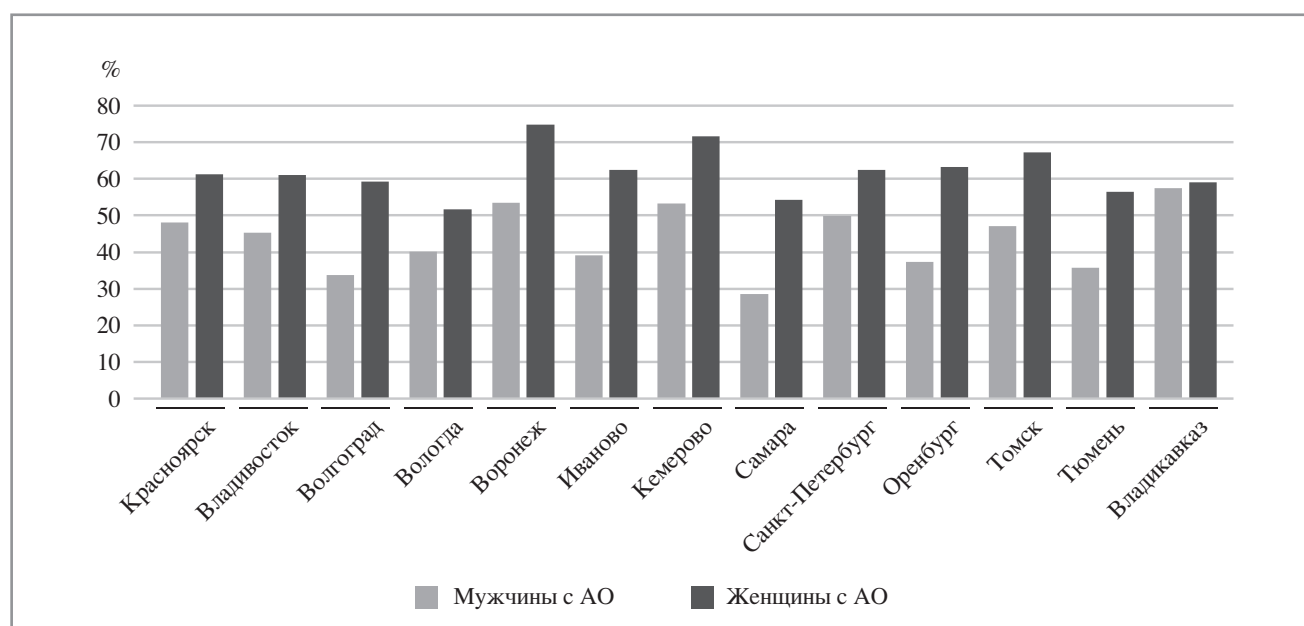


Рис. 2. Доля мужчин и женщин с АО в регионах РФ (ЭССЕ-РФ).

СД 2-го типа и ХБП в таком случае многократно возрастает. L. Paul и соавт. в своем исследовании ($n=15\,792$) показали, что МС ассоциирован с высоким риском внезапной сердечной смерти независимо от расы и пола. Отмечено, что риск внезапной смерти возрастает пропорционально количеству компонентов МС [24].

АГ, высокие уровни глюкозы крови и холестерина стали причиной высокого риска ишемической болезни сердца (ИБС) примерно у 50% больных с избыточным ИМТ, а риска инсульта – у 25%, по данным метаанализа, включившего 97 проспективных когортных исследований [25].

Распространенность ожирения, особенно его абдоминального типа, и тесная связь с сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями диктуют необходимость разработ-

ки механизмов, направленных на уменьшение числа лиц с ожирением и избыточной массой тела в популяции – армии, которая ежегодно пополняет ряды больных, страдающих АГ, ИБС, СД 2-го типа, цереброваскулярными заболеваниями. В настоящий момент ожирение в России по своей значимости не уступает другим факторам риска ССЗ [26, 27]. Для формирования стратегии борьбы с ожирением на популяционном уровне необходимо проведение эпидемиологических исследований.

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности АО в популяции, его связи с социально-экономическими факторами на основании данных, полученных в ходе исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации).

Материалы и методы

Объект исследования – случайная популяционная выборка мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет из 13 регионов РФ (Волгоград, Вологда, Воронеж, Владивосток, Иваново, Кемерово, Красноярск, Оренбург, Самара, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург и Республика Северная Осетия – Алания) по данным исследования ЭССЕ-РФ. Эпидемиологическое исследование проводилось с октября 2012 г. по май 2014 г. Формирование выборки и методы обследования опубликованы ранее [28–30].

Проанализированы данные 21 817 лиц (мужчин – 8334, женщин – 13 483) в возрасте от 25 до 64 лет. По результатам обследуемые разделены на две группы: лица с АО и без него. В качестве критерия АО выбрана ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин согласно рекомендациям 2013 г. по определению МС [26]. Также результаты сопоставлялись с ИМТ. В качестве критериев нормальной массы тела приняты значения ИМТ 18,5–24,9 кг/м²; избыточной массы тела – 25,0–29,9 кг/м²; ожирения I степени – 30,0–34,9 кг/м²; ожирения II степени – 35,0–39,9 кг/м²; ожирения III степени – свыше 40 кг/м² [26].

Программа кардиологического скрининга включала в себя: опрос по стандартному вопроснику, состоящему из 12 подразделов (модулей): социально-демографические данные респондента; пищевые привычки; физическая активность; курение; употребление алкоголя; здоровье, отношение к здоровью и качество жизни; сон; заболевания: стенокардия, инфаркт миокарда и др. в анамнезе; АГ, СД; экономические условия и работа; стресс; тревога и депрессия; данные об обращаемости за медицинской помощью и трудоспособности.

В результате в данное исследование включено 20 817 человек (средний возраст – 49±11,62 года). Всего включено 7334 мужчин и 13 483 женщины, что составило 35,2 и 64,8% соответственно. По возрастным декадам среди мужчин и женщин преобладали лица старшего возраста.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 и SPSS 14.0. Для проверки гипотезы о наличии связи между категориальными переменными проводился анализ таблиц сопряженности. В случае анализа таблиц сопряженности 2×2 для выявления статистически значимых связей применялся критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса. Для таблиц других размерностей поправка Йетса не применялась. Для исследования значимости различий в средних значениях при числе выборок больше двух, в предположении нормальной распределенности сравниваемого показателя в каждой из рассматриваемых совокупностей, применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В силу больших объемов выборок уровень значимости при проверке статистических гипотез принимается равным 0,001.

Результаты

По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АО в Российской Федерации составила 55% (44,0% среди мужчин и 61,8% среди женщин). В большинстве регионов доля лиц с АО составляла более 50% (рис. 1): Красноярск – 56,1%, Владивосток – 54,6%, Волгоград – 51,3%, Вологда – 46,3%, Воронеж – 67,0%, Иваново – 53,9%, Кемерово – 63,6%, Самара – 43,03%, Санкт-Петербург – 57,9%, Оренбург – 52,5%, Томск – 58,9%, Тюмень – 50,2%, Республика Северная Осетия – Алания – 56,9%. Значительное распространение АО наблюдается в Воронежской

и Кемеровской областях. Выделяются Вологодская и Самарская области, где доля лиц с АО <50%. Вместе с тем распространенность ожирения, определяемого по ИМТ (≥ 30 кг/м²), на 9,6–30,6% меньше в зависимости от региона и в среднем по России составляет около 33,4%.

Во всех регионах распространенность АО выше среди женщин, в некоторых регионах разница по полу достигала 30% (рис. 2). Наибольшее число лиц женского пола с АО зарегистрировано в Воронежской и Кемеровской областях. Минимальная распространенность АО среди женщин наблюдалась в Вологодской области, среди мужчин – в Самарской.

При оценке возрастного-половой структуры лиц с ожирением отмечено, что доля женщин с АО превалирует во всех возрастных группах (рис. 3), причем в 3-й и 4-й возрастных декадах разница становится статистически значимой ($p < 0,0001$), в возрасте 55–64 лет АО имеют 81% женщин и 57% мужчин, тогда как ожирение, определяемое по ИМТ (рис. 4), в 1-й возрастной декаде достоверно чаще встречается среди мужчин, а в возрасте старше 45 лет – среди женщин ($p < 0,0001$). Закономерно доля лиц с ожирением увеличивается с возрастом в обеих половых группах, как по критерию ОТ, так и по ИМТ. Однако динамика прироста доли женщин с ожирением по ОТ более выражена, чем по ИМТ. Таким образом, происходит не столько увеличение объема жировой массы, сколько ее перераспределение, что является более неблагоприятным фактором.



Рис. 3. Распределение лиц с АО в зависимости от возраста и пола (ЭССЕ-РФ).

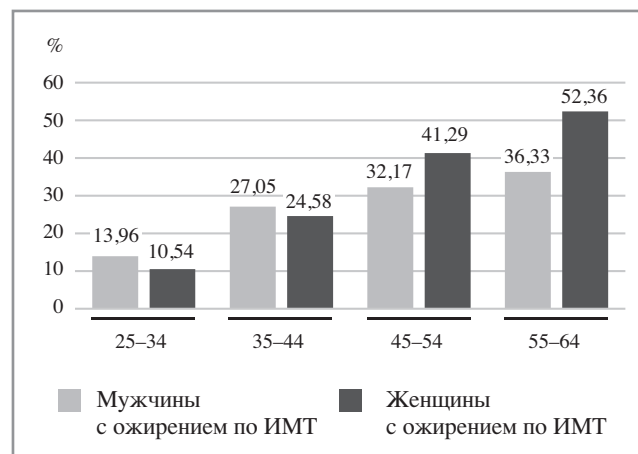


Рис. 4. Распределение лиц с ожирением по ИМТ в зависимости от возраста и пола (ЭССЕ-РФ).

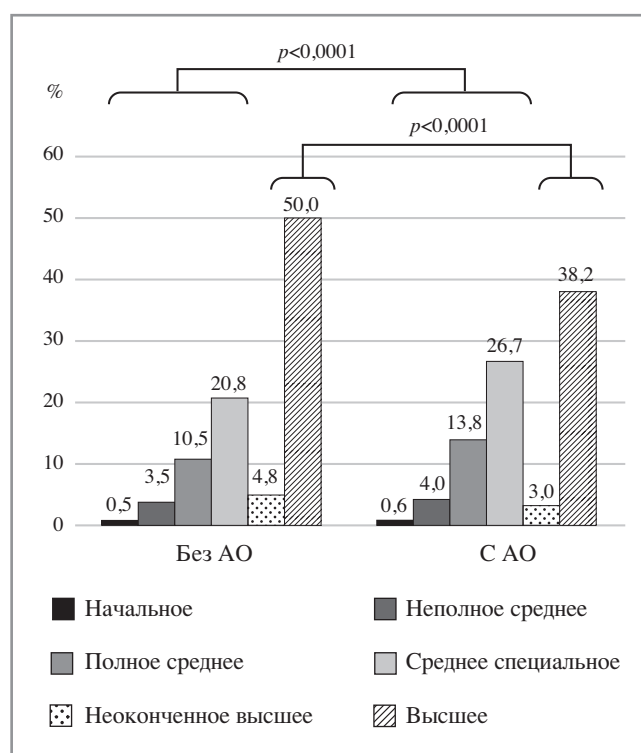


Рис. 5. Связь уровня образования с наличием АО (ЭССЕ-РФ).

Для оценки связи АО с социально-экономическим статусом оценивали уровень образования, статус занятости, финансовое состояние и семейное положение респондентов.

В настоящем исследовании установлена связь между уровнем образования и АО (рис. 5). Лица с АО статистически значимо реже имели высшее и неполное высшее образование – 38,15 и 3,04% против 49,96 и 4,8% без АО соответственно ($p < 0,0001$), тогда как доля лиц с начальным, неполным и полным средним, а также со средним специальным образованием среди лиц с АО, напротив, статистически значимо больше ($p < 0,0001$).

Социальный статус в настоящем исследовании не оказывал статистически значимого влияния на наличие АО. Однако при анализе ОТ в качестве непрерывной переменной у лиц разных возрастных групп с различным социальным статусом (табл. 1) большее значение этого показателя выявлено у работающих мужчин во всех возрастных декадах ($p < 0,0001$), за исключением второй (35–44 лет), по сравнению с теми, кто никогда не работал. У женщин статистически значимой разницы по ОТ в зависимости от статуса занятости не получено.

Финансовое состояние респондентов, как и уровень образования, статистически значимо связано с наличием АО ($p < 0,0001$). Среди лиц с АО доля респондентов, которые оценивали свои финансовые возможности как «не хватает на самое необходимое», статистически значимо больше – 6,47% против 4,58% у лиц без АО ($p < 0,0001$), и «мы можем приобретать необходимое, но не можем покупать дорогие товары длительного пользования» – 29,88% против 25,14% у лиц без АО ($p < 0,0001$). Среди опрошенных без АО преобладали лица с более высоким доходом (рис. 6).

И наконец, анализ связи семейного статуса с АО показал, что прямой зависимости между наличием АО и семейным статусом нет, вследствие чего применен анализ ОТ в качестве непрерывной переменной у лиц с различным семейным положением в разных возрастных группах. Статистически значимо большая ОТ выявлена у молодых мужчин и женщин, состоящих в браке (25–34 лет), а также у мужчин, состоящих в браке, в возрасте 55–64 лет (табл. 2). Таким образом, риск АО в браке выше среди молодых лиц и среди мужчин старшей возрастной группы.

Обсуждение

Данные, полученные в результате настоящего исследования, свидетельствуют о высокой распространенности ожирения как по результатам определения ИМТ, так и по результатам измерения ОТ. Распространенность ожирения в различных регионах РФ колеблется от 22,5 до 44,5% по ИМТ и от 43 до 67% по ОТ. Таким образом, АО, более тесно связанное с высоким риском и ССЗ, и СД 2-го типа, имеет значительно большее распространение – 55% против 33,4% по ИМТ, что согласуется с данными других исследований. Так, в странах, имеющих высокий экономический доход, распространенность АО составляет от 33,9 до 56% [31–35], а в странах со средним и низким доходом его распространенность достигает 74% [36–40].

Отмечаются четкие гендерные различия по частоте АО. Так, в настоящем исследовании и по данным других авторов распространенность АО статистически значимо выше среди женщин, и эта разница прослеживается во всех возрастных группах. В китайском исследовании China Health and Nutrition Survey (1993–2009) с участием 52 621 взрослого распространенность АО за 15 лет возросла с 8,5 до 27,8% среди мужчин и с 27,8 до 45,9% среди женщин [38]. Сходные данные получены в исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), проводившемся с 1999 по 2010 г., где различия по частоте АО достигли 20%, преобладая среди женщин [31]. Накопление жира в области живота с возрастом происходит и у мужчин, и у женщин, однако среди мужчин в возрасте старше 60 лет отмечается стабилизация или даже некоторое снижение распространенности АО [34, 40, 41]. У мужчин выраженность АО часто растет

Таблица 1. ОТ в различных возрастных группах в зависимости от социального статуса и пола (ЭССЕ-РФ)

Возраст, годы	Пол	Работает	Никогда не работал	Пенсионер	Инвалид	p
25–34	Женский	86,8±12,1	86,1±12,7	75,5± 4,3	85,1±13,9	0,426
	Мужской	75,2±12,3	73,4±11,1	105,6±61,1	80,8±11,1	<0,0001
35–44	Женский	92,3±12,9	91,7±14,3	103,0±18,2	95,7±14,3	0,123
	Мужской	82,0±13,8	82,7±13,7	79,1±10,2	83,1±16,1	0,889
45–54	Женский	95,6±13,1	96,7±15,6	99,2±12,7	97,7±16,5	0,055
	Мужской	88,1±14,1	91,2±15,9	92,3±15,3	94,8±16,1	<0,0001
55–64	Женский	97,0±12,7	102,7±8,8	97,3±14,0	100,2±14,6	0,074
	Мужской	92,0±13,2	98,8±26,5	93,1±14,0	97,5±14,2	<0,0001

Таблица 2. ОТ в различных возрастных группах в зависимости от семейного статуса и пола (ЭССЕ-РФ)

Возраст, годы	Пол	Никогда не состоял в браке	Женат/замужем/ гражданский брак	Разведен(а)	Вдовец/вдова	p
25–34	Женский	84,1±11,8	88,3±12,2	87,7±10,9	90,0 (n=1)	<0,001
	Мужской	73,7±11,9	76,0±12,7	75,9±12,2	79,0±13,7	<0,001
35–44	Женский	91,6±15,8	92,6±12,8	91,6±14,9	98,2±15,7	0,483
	Мужской	81,0±13,8	82,0±13,7	83,2±14,1	82,3±14,4	0,149
45–54	Женский	94,7±15,9	96,1±13,3	95,4±13,5	94,0±12,9	0,518
	Мужской	89,3±14,4	88,8±14,5	87,3±13,2	90,2±15,0	0,008
55–64	Женский	95,3±14,3	97,4±13,2	96,1±13,3	98,8±13,2	0,237
	Мужской	91,8±12,7	92,7±13,8	91,1±13,6	94,7±14,2	<0,001

вместе с увеличением общей массы тела и не подвержена влияниям гормональной системы, в то время как у женщин накопление висцерального жира меньше зависит от общего ожирения [42–45]. Большинство экспертов отмечают резкий рост частоты АО среди женщин в период менопаузы, с увеличением с 50 до 80% [46–50]. Склонность женщин после менопаузы к накоплению висцерального жира с увеличением размера адипоцитов предположительно связана с дефицитом эстрогенов и относительным преобладанием на этом фоне андрогенов, что стимулирует гипертрофию адипоцитов в висцеральном депо. Изменения в метаболизме, которые сопровождают менопаузальный переход, происходят также за счет снижения уровня липопротеинлипазы, ответственной, наряду с эстрогенами, за накопление и распределение жировой ткани [51].

Социально-экономический статус (СЭС) является сложным и многомерным фактором, влияющим [52] на индивидуальный доступ к товарам и услугам (применительно

к продуктам питания), физической активности и другим оздоравливающим методикам, которые определяют связь между социально-экономическим положением и АО. В эпидемиологических исследованиях использовались разные индикаторы СЭС, мы сосредоточились на таких параметрах, как образование, доход, занятие и семейный статус, потому что они могут иметь большое значение для интерпретации связей между СЭС и АО. Классические исследования показали тесную ассоциацию между СЭС и ожирением: лица с низким социально-экономическим положением в большей степени склонны иметь ожирение, чем с высоким. Однако может ли это утверждение быть подтверждено для АО? В настоящем исследовании лица с АО статистически значимо чаще относились к категории лиц с низким и очень низким доходом и уровнем образования. В недавнем обзоре, включившем данные National Health Examination Surveys (NHES) I–III (1959–1970), National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) I–III (1971–1994) и NHANES (1999–2008) о социально-экономическом положении среди темнокожих и белых американцев за 50 лет, показано, что изменение ОТ происходило в соответствии с распределением по социально-экономическим стратам. Лица в 20-й низкодходной процентилях имели большую ОТ, чем лица в 80-й высокодходной процентилях [53]. В испанском одномоментном кросс-секционном исследовании, выполненном с участием почти 13 тыс. человек, выявлено, что частота общего и абдоминального ожирения уменьшалась с повышением образовательного уровня [54]. И наконец, данные о 56 тыс. участников из семи популяционных исследований, проведенных в Германии (CARLA, SHIP, KORA, DEGS, EPIC-Heidelberg, EPIC-Potsdam, Pop-Gen), продемонстрировали, что у мужчин и женщин с низким уровнем образования ежегодный прирост ОТ на 0,1% больше, чем у участников с высоким уровнем знаний. Эти данные подтверждают, что между СЭС и АО имеются такие же ассоциации, как между СЭС и общим ожирением. Что касается статуса занятости, то, по данным эпидемиологических исследований, общее ожирение чаще определяется у лиц, не имеющих работы. В нашем же исследовании прямой связи между наличием АО и социальным статусом не выявлено, однако ОТ больше у работающих мужчин по сравнению с теми, кто никогда не работал; у женщин такой зависимости не выявлено. Для подтверждения этого факта, а также для выявления факторов, которые могут к этому приводить, необходимы дальнейшие исследования. При анализе семейного положения также не выявлено четкой связи с наличием АО. Вместе с тем величина ОТ статистически значимо больше у молодых мужчин и женщин, состоящих в браке, и у состоящих в браке мужчин старшей возрастной группы. В других исследованиях, имеющих сходный дизайн, также подтверждалась связь величины ОТ с наличием супруга или супруги [55–57].

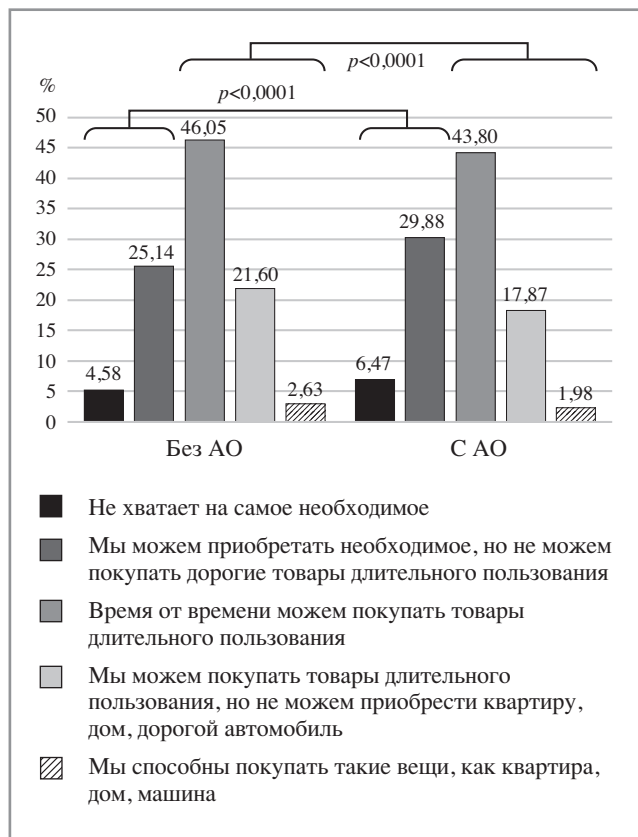


Рис. 6. Связь наличия АО с финансовым состоянием (ЭССЕ-РФ).

Заключение

Высокая распространенность АО представляет серьезную угрозу для здоровья граждан России. АО значительно чаще страдают женщины, опережая мужчин по этому параметру во всех возрастных группах; с наступлением менопаузы ситуация значительно усугубляется. По нашим данным, к 55–64 годам без АО живут только 42% мужчин и лишь 20% женщин, для женщин АО и ассоциированные с ним состояния в период постменопаузы становятся основными факторами риска. Лица молодого возраста с АО имеют серьезный риск трансформации этого состояния в МС и СД. А частое сочетание АО с другими заболеваниями и состояниями у лиц старших возрастных групп отягчает их течение, значительно увеличивая риск неблагоприятного прогноза. Все это диктует необходимость разработки социальных программ для более широкого просвещения

населения о значимости проблемы ожирения. Необходимы более действенные механизмы пропаганды здорового образа жизни в образовательных учреждениях и средствах массовой информации, обеспечение доступности информации и способов поддержания здорового образа жизни.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Критерии АО выбраны согласно российским рекомендациям «По ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями» [26]. Однако результаты сходны с теми, которые получены с использованием альтернативных методов определения АО. Социально-экономические параметры оценивались по данным опроса респондентов. Вместе с тем ЭССЕ-РФ – грамотно спланированное масштабное эпидемиологическое исследование, предназначенное для исследования сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в российской популяции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet (Lond)*. 2011;377(9765):557-567. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5
- Katz D, Friedman R. Diet, weight regulation, and obesity. In: Nutrition in clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 43-101.
- Kushner RF, Kahan S. Introduction: The State of Obesity in 2017. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):1-11. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.003
- Rakel D. Integrative Medicine. E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017.
- González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34
- Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457-e471. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4
- Billington CJ, Epstein LH, Goodwin NJ, et al. Overweight, Obesity, and Health Risk. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):898-904. doi: 10.1001/archinte.160.7.898
- Lin X, Zhang X, Guo J, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e002014. doi: 10.1161/JAHA.115.002014
- DeLaet D, Schauer D. Obesity in adults. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:0604 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217730/>).
- Caleyachetty R, Thomas N, Konstantinos A, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429-1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pub Health*. 2009;9:88. doi: 10.4236/ojpm.2017.72002
- Anari R, Amani R, Latifi SM, Veissi M, Shahbazian H. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017;11(1):37-41. doi: 10.1016/j.dsx.2016.07.004
- Jahangir E, de Schutter A, Lavie CJ. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl Res*. 2014;164(4):336-344. doi: 2014;164(4):336-344. 10.1016/j.trsl.2014.03.010
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-1872. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867
- Mancusi C, Gerds E, Losi MA, et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 2017;244:260-264. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.045
- Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, et al. Incidence of Hypertension in Individuals with Abdominal Obesity in a Rural Japanese Population: The Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res*. 2008;31(7):hr2008176. doi: 10.1291/hyres.31.1385
- Guo Y, Yue X, Li H, et al. Overweight and Obesity in Young Adulthood and the Risk of Stroke: a Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(12):2995-3004. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.018
- Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, et al. Body Mass Index and Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Relatively Lean Population: Meta-Analysis of 16 Japanese Cohorts Using Individual Data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(5):498-505. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.908517
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Clin Kidney J*. 2017;10(1):1-8.
- Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep*. 2017;2(2):251-260.
- Salvatore SP, Chevalier JM, Kuo SF, Audia PF, Seshan SV. Kidney disease in patients with obesity: It is not always obesity-related glomerulopathy alone. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(5):597-606.
- Chen H-M, Chen Y, Zhang YD, et al. Evaluation Evaluation of Metabolic Risk Marker in Obesity-related Glomerulopathy. *J Ren Nutr*. 2011;21(4):309-315. doi: 10.1053/j.jrn.2010.06.019
- Кутырина И.М. Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением: механизмы развития, клиническое течение. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):97-101 [Kutyryna IM. Obesity-related glomerulopathy: mechanisms of development, clinical course. *Terapevticheskiy Arhiv*. 2017;89(6):97-101 (In Russ.)].
- Hess PL, Al-Khalidi HR, Friedman DJ, et al. The Metabolic Syndrome and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006103. doi: 10.1161/JAHA.117.006103
- Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet (Lond)*. 2014;383(9921):970-983. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X
- Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В., Сусеков А.В., Медведева И.В., Шестакова М.В. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник*. 2014;IX(1):3-57 [Chazova IE, Nedogoda SV, Zhernakova YuV, Susekov AV, Medvedeva IV, Shestakova MV. Recommendation for management of arterial hypertension patients with metabolic disorders. *Kardiologicheskii Vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2014;IX(1):3-57 (In Russ.)].
- Стародубова А.В., Кисляк О.А. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. *Фарматека*.

- 2015;17(310):28-35 [Starodubova AV, Kislyak OA. Obesity as a risk factor for cardiovascular disease. Literature review. *Pharmateka*. 2015;17(310):28-35 (In Russ.)].
28. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014;54(10):4-12 (In Russ.)].
29. Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2017;14(1):6-11 [Efremova YuE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Cardiovascular risk factors in people with high normal blood pressure in the Russian population (based on data obtained in ESSE-RF epidemiological study). *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(1):6-11 (In Russ.)].
30. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования». *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34 [Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale reasons and study design. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16(6):25-34 (In Russ.)].
31. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):697-703. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.064
32. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012;13(4):388-392.
33. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18–79 years. *BMC Public Health*. 2012;12:658. doi: 10.1186/1471-2458-12-658
34. Riediger ND, Clara I. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2011;183(15):E1127-1134. doi: 10.1503/cmaj.110070
35. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, et al. Prevalence of overweight, obesity, and abdominal obesity in a representative sample of Portuguese adults. *PLoS One*. 2012;7(10):e47883.
36. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. [Prevalence of obesity in Mexican adults 2000–2012]. *Salud Publica Mex*. 2013;55 Suppl 2:S151-160.
37. Misra A, Shrivastava U. Obesity and dyslipidemia in South Asians. *Nutrients*. 2013;5(7):2708-2733. doi: 10.3390/nu5072708
38. Du T, Sun X, Yin P, et al. Secular trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease according to obesity status among Chinese adults, 1993–2009. *BMC Public Health*. 2014;14:961. doi: 10.1186/1471-2458-14-961
39. Chukwuonye II, Chuku A, Onyeonoro UU, et al. Prevalence of abdominal obesity in Abia State, Nigeria: results of a population-based house-to-house survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:285-291. doi: 10.2147/DMSO.S43545
40. Da S. Linhares R, Horta BL, Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA. [Distribution of general and abdominal obesity in adults in a city in southern Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(3):438-447.
41. Alves RFS, Faerstein E. Educational inequality in the occurrence of abdominal obesity according to gender and color/race: the Pro-Health Study, 1999–2001 and 2011–2012. *Cad Saude Publica*. 2016;32(2):e00077415. doi: 10.1590/0102-311X00077415
42. Pradhan AD. Sex Differences in the Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Health in Women. *Clin Chem*. 2014;60(1):44-52. doi: 10.1373/clinchem.2013.202549
43. Kvist H, Chowdhury B, Grangård U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(6):1351-1361. doi: 10.1093/ajcn/48.6.1351
44. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(4):463-467. doi: 10.1093/ajcn/58.4.463
45. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(6):1330-1334. doi: 10.1093/ajcn/81.6.1330
46. Theodoro H, Rodrigues AD, Mendes KG, Liane RH, Paniz VMV, Olinto MTA. Reproductive characteristics and obesity in middle-aged women seen at an outpatient clinic in southern Brazil. *Menopause N Y N*. 2012;19(9):1022-1028. doi: 10.1097/gme.0b013e3182503834
47. Blaudeau TE, Hunter GR, Sirikul B. Intra-abdominal adipose tissue deposition and parity. *Int J Obes*. 2005;30(7):1119-1124. doi: 10.1038/sj.ijo.0803252
48. Orsatti FL, Nahas EAP, Nahas-Neto J, Maestá N, Padoani NP, Orsatti CL. [Anthropometric measures: predictors of non-transmissible chronic diseases in postmenopausal women in the Southeast region of Brazil]. *Rev Bras Ginecol E Obstet*. 2008;30(4):182-189.
49. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care*. 2007;30(3):701-706. doi: 10.2337/dc06-1400
50. Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD, Olinto MTA. [Prevalence of metabolic syndrome and its components in the menopausal transition: a systematic review]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(8):1423-1437.
51. Lovejoy J. Weight gain in women at midlife: the influence of menopause. *Obesity Management*. 2009;10:52-56. doi: 10.1089/obe.2009.0203
52. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health*. 1997;18:341-378.
53. Kreiger N, Kosheleva A, Waterman PD, Chen JT, Beckfield J, Kiang MV. 50-Year Trends in US Socioeconomic Inequalities in Health: US-Born Black and White Americans, 1959–2008. *Intern J Epidemiol*. 2014;43(4):1294-1313. doi: 10.1093/ije/dyu047
54. Elovainio M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, et al. Socioeconomic Differences in Cardiometabolic Factors: Social Causation or Health-related Selection? Evidence From the Whitehall II Cohort Study, 1991–2004. *Am J Epidemiol*. 2011;174(7):779-789. doi: 10.1093/aje/kwr149
55. Sobal J, Rauschenbach BS, Frongillo EA. Marital status, fatness and obesity. *Soc Sci Med*. 1992;35(7):915-923. doi: 10.1016/0277-9536(92)90106-Z
56. Jeffery RW, Rick AM. Cross-sectional and longitudinal associations between body mass index and marriage-related factors. *Obes Res*. 2002;10(8):809-815. doi: 10.1038/oby.2002.109
57. Wilson SE. Marriage, gender and obesity in later life. *Econ Hum Biol*. 2012;10(4):431-453. doi: 10.1016/j.ehb.2012.04.012

Поступила 30.05.2018

* Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы:

Иваново

Романчук Светлана Викторовна – к.м.н., гл. врач ОБУЗ «Кардиологический диспансер»; 153012, Иваново, пр. Ф. Энгельса, 22; тел.: +7(4932)32-51-81, +7(905)109-30-39; e-mail: guzkd@dsn.ru

Шутемова Елена Алексеевна – д.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе ОБУЗ «Кардиологический диспансер»; тел.: +7(4932)32-75-10; e-mail: eshutemova@yandex.ru

Белова Ольга Анатольевна – зам. гл. врача ОБУЗ «Кардиологический диспансер»; тел.: +7(4932)3267-84, +7(4932)32-67-84; +7(902)747-27-74; e-mail: bel_olga@mail.ru

Назарова Ольга Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии и амбулаторной медицины ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», ОБУЗ «Кардиологический диспансер»; тел.: +7(905)106-10-80; e-mail: oanazarova@mail.ru

Самара

Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., зам. гл. врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (СОККД); 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

Гудкова Светлана Анатольевна – врач-кардиолог СОККД; e-mail: gudkova63@gmail.com

Черепанова Наталья Александровна – врач-кардиолог СОККД; e-mail: 63cherpanova@mail.ru

Воронеж

Минаков Эдуард Васильевич – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ВГМУ им. Н.Н. Бурденко); 394005, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; e-mail: minakov@okb.vrn.okb.ru

Фурменко Галина Ивановна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; e-mail: furmenko@okb.vrn.ru

Бабенко Нина Ивановна – к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; e-mail: nibabenko@mail.ru.

Азарин Олег Генрихович – зам. гл. врача БУЗ ВО ВОКБ №1, руководитель регионального сосудистого центра; 394066, Воронеж, Московский проспект, д. 151; e-mail: azarin@okb.vrn.ru

Бондарцов Леонид Валерьевич – к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; e-mail: lbondartscov@yandex.ru

Хвостикова Алина Евгеньевна – врач БУЗ ВО ВОКБ №1; e-mail: alinakhvostikova@mail.ru

Волгоград

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (ВолГМУ); 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Ледяева Алла Александровна – ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ; тел.: +7(904)774-87-71; e-mail: ledy-alla@yandex.ru

Чумачек Елена Валерьевна – лаборант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ; тел.: +7(917)339-13-84; e-mail: elena-chumachek@yandex.ru

Оренбург

Либис Роман Аронович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (ОрГМУ); 460000, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Исаева Елена Николаевна – к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии ОрГМУ; e-mail: isaeva.com@mail.ru

Басырова Ирина Рафкатовна – клин. ординатор каф. госпитальной терапии ОрГМУ; e-mail: basyrova_irina@bk.ru

Кондратенко Виктория Юрьевна – клин. ординатор каф. госпитальной терапии ОрГМУ; e-mail: vikusha89@bk.ru

Лопина Екатерина Анатольевна – аспирант каф. госпитальной терапии ОрГМУ; e-mail: ekaterina_lopina@mail.ru

Сафонова Дарья Владимировна – аспирант каф. госпитальной терапии ОрГМУ; e-mail: daryasemchenko@yandex.ru

Кемерово

Артамонова Галина Владимировна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), зав. отд. оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях; 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Скрипченко Алла Евгеньевна – к.м.н., в.н.с. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; тел.: +7(3843)79-46-72; e-mail: scripae@cardio.kem.ru

Индукеева Елена Владимировна – н.с. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; тел.: +7(3842)64-34-71; e-mail: indiv@cardio.kem.ru

Черкасс Нина Валерьевна – н.с. лаб. моделирования управленческих технологий НИИ КПССЗ; тел.: +7(3842)64-34-71

Максимов Сергей Алексеевич – к.м.н., доц., с.н.с. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; тел.: +7(3842)64-42-40

Данильченко Яна Владимировна – м.н.с. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; тел.: +7(3842)64-34-71

Мулерова Татьяна Александровна – к.м.н., н.с. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; тел.: +7(3843)79-62-93

Москва

Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (ГНИЦПМ); 101990, Москва, Петроверигский пер., 10; e-mail: jbalanova@gnicpm.ru

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ГНИЦПМ

Капустина Анна Владимировна – с.н.с. отдела эпидемиологии ГНИЦПМ

Константинов Владимир Васильевич – д.м.н. проф., в.н.с. отдела эпидемиологии ГНИЦПМ

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с. ГНИЦПМ

Оганов Рафаэль Гегамович – д.м.н., академик РАН, руководитель отд. профилактики коморбидных состояний ГНИЦПМ

Мамедов Мехман Ниязиевич – д.м.н., проф., зав. лаб. по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦПМ

Тюмень

Ефанов Алексей Юрьевич – к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России; 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»; e-mail: Shalaev@tokb.ru

Медведева Ирина Васильевна – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»; e-mail: Shalaev-tyumen@yandex.ru

Шава Владимир Петрович – к.м.н., врач-кардиолог Тюменского института терапии; 625000, Тюмень, 4-й км Червишевского тракта, д. 7; e-mail: kia329135@yandex.ru

Сторожок Марина Анатольевна – к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»; e-mail: kia329135@yandex.ru

Республика Северная Осетия – Алания

Гатагонова Тамара Магомедовна – д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская ГМА» Минздрава России (СОГМА); 362019, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40; тел.: +7(8672)53-03-97; e-mail: sogma.rso@gmail.com

Толпаров Георгий Валерьевич – аспирант каф. госпитальной терапии СОГМА; e-mail: tolparov@mail.ru

Астахова Замира Татарбековна – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии СОГМА; тел.: +7(918)823-35-45; e-mail: pirazol@yandex.ru

Тогузова Залина Асланбековна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии СОГМА; тел.: +7(928)934-69-27; e-mail: zali.toguzova@yandex.ru

Томск

Кавешников Владимир Сергеевич – к.м.н., н.с. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей «Научно-исследовательский институт кардиологии» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии); 634012, Томск, ул. Киевская, 111а; тел.: +7(3822)26-25-18; e-mail: vsk75@yandex.ru

Карпов Ростислав Сергеевич – д.м.н., проф., акад. РАН, руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; тел.: +7(3822)55-34-49; e-mail: tvk@cardio.tsu.ru

Серебрякова Виктория Николаевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей НИИ кардиологии; тел.: +7(3822)26-00-03; e-mail: vsk75@yandex.ru

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей НИИ кардиологии; тел.: +7(3822)55-84-10; e-mail: tia@cardio.tsu.ru

Ассоциация развития аутоиммунных полиглангулярных синдромов взрослых с полиморфизмом генов *HLA* II класса и предрасположенность к развитию хронической надпочечниковой недостаточности в рамках этих синдромов

А.А. ЛАРИНА, Е.А. ТРОШИНА, О.Н. ИВАНОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – изучение ассоциации предрасполагающих и протективных гаплотипов *HLA* II класса, полиморфизмов генов *CTLA-4* и *PTPN-22* с развитием хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) при аутоиммунных полиглангулярных синдромах (АПС) взрослых.

Материалы и методы. Проведено исследование методом случай-контроль (78 пациентов с АПС 2, 3, 4-го типов и 109 здоровых лиц). Идентификацию аллелей генов *HLA* II класса, *CTLA-4* и *PTPN-22* проводили методом мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Статистический анализ проводился с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной отношения шансов (ОШ), значением 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты и обсуждение. Подтверждена стойкая ассоциация гаплотипов *DR3-DQ2* (ОШ=4,06), *DR4-DQ8* (ОШ=5,78), генотипа *DR3/DR4* (ОШ=19,7), аллеля *DQA1*0301* (ОШ=4,27), а также генотипа *DQA1*0301/DQA1*0501* (ОШ=13,89) с развитием АПС взрослых в целом по сравнению с группой контроля. При разделении групп пациентов с АПС взрослых по наличию ХНН (АПС 2-го и 4-го типов – в одной группе и АПС 3-го типа – в другой группе) выявлено наибольшее влияние на развитие ХНН в составе АПС гаплотипа *DR3-DQ2* (*DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201*) (ОШ=2,6), а также генотипа *DR3/DR4* (ОШ=4,28). Выявлены протективные гаплотипы в отношении развития ХНН в рамках АПС взрослых – *DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501* ($p<0,01$; ОШ=0,07), а также аллеля *DRB1*01* ($p<0,01$; ОШ=0,08).

Заключение. Обследование пациентов с АПС взрослых без ХНН в отношении наличия протективных генов для развития надпочечниковой недостаточности позволит лучше прогнозировать риски развития инвалидизирующего заболевания в рамках синдрома.

Ключевые слова: аутоиммунный полиглангулярный синдром 2, 3, 4-го типов, хроническая надпочечниковая недостаточность, гены *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*, *HLA* II класса, протективные гаплотипы.

The association between the development of autoimmune polyglandular syndrome in adults and polymorphism of *HLA* class II genes and the predisposition to the development of chronic adrenal insufficiency in the context of these syndromes

A.A. LARINA, E.A. TROSHINA, O.N. IVANOVA

National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim: to consider association of chronic adrenal insufficiency in patients with APS of adults with polymorphism of class II *HLA* genes, *CTLA-4* and *PTPN-22*.

Materials and methods. The case-control study involved 78 patients with APS 2, 3, 4 types and 109 healthy subjects). Alleles of the *HLA* class II genes, *CTLA-4* and *PTPN-22* were identified by the multiprimer allele-specific PCR method. The statistical analysis was carried out using the exact two-sided Fisher test. The association of the chronic adrenal insufficiency in patients with APS was determined by the value of the odds ratio (OR – odd's ratio), the value of 95% confidence interval (95% CI – confidence interval).

Results and discussion. Haplotypes *DR3-DQ2* (OR = 4.06), *DR4-DQ8* (OR = 5.78), genotype *DR3/DR4* (OR = 19.7), *DQA1 * 0301* allele (OR = 4.27), as well as genotype *DQA1 * 0301 / DQA1 * 0501* (OR = 13.89) predispose to the development of APS of adults compared to the control group. APS patients were divided into two groups according to the presence of chronic adrenal insufficiency (APS 2 and 4 types – in one group and type 3 APS in the other group). Haplotype *DR3-DQ2* (*DRB1 * 17-DQA1 * 0501 -DQB1 * 0201*) (OR = 2.6), as well as the genotype *DR3/DR4* (OR = 4.28) found the strongest association with the development of adrenal insufficiency in patients with APS of adults. Protective haplotypes *DRB1 * 01-DQA1 * 0101-DQB1 * 0501* ($p<0.01$, OR = 0.07), as well as the *DRB1 * 01* allele ($p<0.01$, OR = 0.08) have been identified with respect to the development of adrenal insufficiency in adult APS patients.

Conclusion. Examination of patients with APS of adults without chronic adrenal insufficiency for the presence of protective genes for the development of adrenal insufficiency will allow better predicting the risks of developing of the disease within the syndrome.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome 2, 3, 4 types, chronic adrenal insufficiency, genes *DRB1*, *DQA1*, *DQB1* *HLA* class II, protective haplotypes.

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АПС – аутоиммунные полиглангулярные синдромы

ДИ – доверительный интервал

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС), представленные сочетанием большого спектра аутоиммунных заболеваний, в российской классификации подразделяются на два основных подтипа: более редкий, встречающийся в детском возрасте, АПС 1-го типа и более распространенный среди взрослых АПС 2-го типа [1].

К АПС взрослых на основании классификации, носящей клинический характер, относятся также АПС 3-го и 4-го типов [2].

В настоящее время в отечественной практике отсутствуют алгоритмы обследования и ведения взрослых пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией – АПС 2, 3, 4-го типов. Недостаточно внимания уделяется диагностике рисков развития компонентов синдрома у пациентов с АПС 3-го типа – при сочетании аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с эндокринными и неэндокринными аутоиммунными заболеваниями: сахарным диабетом 1-го типа, витилиго, алопецией, целиакией, аутоиммунным атрофическим гастритом, системной красной волчанкой и пр. Систематическое обследование на предмет наличия иммунологических маркеров аутоиммунных заболеваний в сочетании с определением остаточной функции органа-мишени путем проведения нагрузочных тестов, а также генетический анализ локусов гистосовместимости (*HLA-DR3*, *-DR4*) и полиморфизма генов *CTLA-4* и *PTPN-22* у больных с неполными формами АПС позволяет спрогнозировать риск возникновения новых компонентов синдрома, в том числе хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН), способствует предотвращению внезапного развития тяжелых осложнений, ассоциированных с присоединением новых компонентов синдрома (адреналовый криз и тяжелые гипогликемии при присоединении ХНН) [3].

Экспрессия определенных аллелей генов *HLA* II класса, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы, играет одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых. Также значительное влияние на возникновение синдрома оказывает ряд генов, не связанных с *HLA*-комплексом, а именно – полиморфизм генов *CTLA-4* и *PTPN-22* [4–7].

В ходе исследования в группе пациентов с АПС взрослых, относящихся к европеоидной популяции, выявлены как предрасполагающие к развитию синдрома гаплотипы и генотипы, так и протективные комбинации генов в отношении развития как синдрома в целом, так и отдельных компонентов внутри него.

Цель исследования – проведение молекулярно-генетического обследования пациентов с АПС взрослых, как с ХНН, так и без нее, с целью оценки частоты встречаемости предрасполагающих и протективных гаплотипов *HLA* II класса, полиморфизмов генов *CTLA-4* и *PTPN-22* в отношении развития ХНН при АПС взрослых.

Материалы и методы

Проведено исследование по типу случай-контроль. В ходе работы обследованы пациенты с АПС взрослых ($n=78$), включавшим в себя АПС 2, 3, 4-го типов. В группу АПС взрослых вошли пациенты-европеиды, имевшие раз-

личные комбинации эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, в возрасте 18–78 лет, из них женщин – 74,4%, мужчин – 25,6%.

Группа контроля ($n=109$) представлена случайной выборкой европейской популяции Москвы и Московской области, в возрасте 19–58 лет, из них женщин – 64,2%, мужчин – 35,8%. Группы сравнения статистически не различались по полу ($p=0,1540$).

Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое обследование, включавшее типирование аллелей генов *HLA* II класса, полиморфизмов генов *CTLA-4* и *PTPN-22*. Выделение ДНК из цельной крови человека проводили с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN). Идентификацию аллелей генов *HLA* проводили методом мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции, используя наборы фирм ЗАО «НПФ ДНК-Технология» (Россия). Обозначение специфичности генов *HLA* соответствует общепринятой номенклатуре.

Статистический анализ результатов проводился с помощью компьютерных программ Statistica 10.0, SPSS Statistics с использованием точного двустороннего критерия Фишера для оценки достоверности различий (p) в распределении частот гаплотипов/генотипов. Достоверными считались различия, для которых $p<0,05$. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной отношения шансов (ОШ). Дополнительно в каждом случае оценивалась статистическая значимость отношения шансов исходя из значений 95% доверительного интервала (95% ДИ). Прямая ассоциация признака с развитием заболевания устанавливалась при значении ОШ и 95% ДИ >1 , обратная ассоциация признака с заболеванием – при ОШ и 95% ДИ <1 .

Результаты и обсуждение

В структуре АПС взрослых среди обследуемых пациентов хроническая надпочечниковая недостаточность присутствовала в 46,2% случаев, аутоиммунные заболевания щитовидной железы – в 89,7%, из них хронический аутоиммунный тиреоидит представлен у 84,3% пациентов, диффузный токсический зоб имели 15,7% пациентов. Положительный титр антител к ткани щитовидной железы (антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину) без нарушения функции щитовидной железы выявлен в 5,1% случаев от общего числа пациентов.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа установлен в 56,4% случаев, из них LADA – 15,9%. Повышенный титр антител к поджелудочной железе (ICA, IA2, GAD) без нарушения углеводного обмена выявлен в 7,7% случаев среди всех пациентов.

Встречаемость витилиго в составе АПС взрослых составила 11,5%, алопеции – 5,1%, целиакии – 2,56%.

Дополнительно пациенты с АПС взрослых разделены на две группы сравнения – АПС 2-го и 4-го типов с наличием ХНН в составе ($n=36$) и АПС 3-го типа без ХНН в составе ($n=42$). Данные группы достоверно различались по наличию СД 1-го типа в структуре синдрома (СД 1-го типа имели 33% пациентов в группе АПС с ХНН против 90% пациентов в группе пациентов без ХНН; $p<0,01$), а также по наличию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в составе синдрома – в группе пациентов с АПС и наличием ХНН аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Сведения об авторах:

Трошина Екатерина Анатольевна – член-корр. РАН, проф., зам. директора Института клинической эндокринологии, руководитель отд. терапевтической эндокринологии; тел.: +7(499)124-35-02, +7(903)616-86-47

Иванова Ольга Николаевна – к.б.н., в.н.с., зав. лаб. генетики и клинической иммунологии; тел.: +7(915)230-36-87

Контактная информация:

Ларина Анна Александровна – заочный аспирант отд. терапевтической эндокринологии; тел.: +7(964)595-12-01; e-mail: doc.Larina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0622-2141

Таблица 1. Частота встречаемости гаплотипов/генотипов HLA II класса среди всех пациентов с АПС и в группе контроля

HLA II специфичность (аллель/гаплотип/генотип)	АПС (n=78)		Контроль (n=109)		АПС vs. контроль p ОШ; 95% ДИ
	n	%	n	%	
DR3-DQ2	34	21,8	14	6,4	p<0,0001 ОШ=4,0609 95% ДИ 2,0955–7,8695
DR4-DQ8	49	31,4	16	7,3	p<0,0001 ОШ=5,7815 95% ДИ 3,1380–10,6520
DR3-DQ2/ DR4-DQ8	21	26,9	2	1,8	p<0,0001 ОШ=19,7105 95% ДИ 4,4618–87,0743
DRB1*01	14	8,9	27	12,4	p=0,32
DRB1*07	10	6,4	31	14,2	p<0,02 ОШ=0,4132 95% ДИ 0,1962–0,8703
DRB1*13	7	4,5	29	13,3	p<0,01 ОШ=0,3062 95% ДИ 0,1305–0,7184
DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501	14	8,9	24	11	p=0,60
DRB1*07-DQB1*0201	8	5,1	25	11,5	p<0,05 ОШ=0,4173 95% ДИ 0,1830–0,9517
DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301	11	7,1	34	15,6	p<0,02 ОШ=0,4105 95% ДИ 0,2011–0,8383
DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/8	7	4,5	6	2,6	p=1,0
DQA1*0301	54	34,6	24	11	p<0,0001 ОШ=4,2794 95% ДИ 2,5006–7,3236
DQA1*0501	52	33,3	54	24,8	p=0,08
DQA1*0301/ DQA1*0501	27	34,6	4	3,7	p<0,0001 ОШ=13,8971 95% ДИ 4,6163–41,8363

(аутоиммунный тиреоидит / диффузный токсический зоб – АИТ/ДТЗ) присутствовали в 89% случаев, в группе АПС 3-го типа 100% пациентов (согласно классификации АПС) имели аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИТ/ДТЗ; $p<0,05$). Группы пациентов с АПС 2-го и 4-го типов с ХНН в составе и АПС 3-го типа без ХНН в составе достоверно не различались по частоте встречаемости витилиго – 6% против 17% соответственно ($p=0,17$) и алопеции – 6% против 5% соответственно ($p=1,0$).

В табл. 1 представлены частоты предрасполагающих и протективных HLA II специфичностей в группе пациентов с АПС взрослых и группе контроля.

При сравнении групп пациентов с АПС взрослых, включая АПС 2, 3, 4-го типов, и пациентов из группы контроля выявлена ассоциация гаплотипов DR3-DQ2 (DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201), DR4-DQ8 (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302), а также генотипа DR3-DQ2/DR4-DQ8 с развитием синдрома (Fisher exact, two-tailed; $p<0,0001$); ОШ=4,0609 (95% ДИ 2,0955–7,8695), ОШ=5,7815 (95% ДИ 3,1380–10,6520) и ОШ=19,7105 (95% ДИ 4,4618–87,0743) соответственно.

Результаты исследования соответствуют данным международных работ, проведенных на различных популяциях. Согласно данным норвежских и итальянских исследователей, при оценке генетических предикторов развития хронической надпочечниковой недостаточности в рамках АПС 2-го типа среди пациентов соответствующих популяций

подтверждено значимое увеличение частоты встречаемости гаплотипов DR3-DQ2 и DR4-DQ8 [8–10].

В табл. 2 представлены данные частот для предрасполагающих и протективных гаплотипов HLA II отдельно для группы АПС 2-го и 4-го типов (в составе которых присутствует ХНН) и АПС 3-го типа (без ХНН).

При сравнении групп пациентов с АПС 2-го и 4-го типов, в составе которых присутствует ХНН, и пациентов с АПС 3-го типа, в составе которого ХНН нет, а также с группой контроля, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости гаплотипа DR3-DQ2 (DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201) у пациентов из обеих групп АПС взрослых по сравнению с группой контроля. Для группы АПС 2-го и 4-го типов с наличием ХНН ($p<0,01$) ОШ=6,4114 (95% ДИ 3,0650–13,4114); для группы АПС 3-го типа без ХНН в составе синдрома ($p<0,05$); ОШ=2,4286 (95% ДИ 1,0733–5,4950) соответственно.

Также отмечается увеличение частоты встречаемости гаплотипа DR3-DQ2 у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) по сравнению с АПС 3-го типа (ХНН–), что говорит об ассоциации данного гаплотипа с развитием ХНН, независимо от других аутоиммунных заболеваний ($p<0,02$); ОШ=2,6400 (95% ДИ 1,1975–5,8201).

В исследовании выявлена ассоциация гаплотипа DR4-DQ8 (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302) с развитием как АПС 2-го и 4-го типов ($p<0,0001$); ОШ=5,1985 (95% ДИ 2,5322–10,6724), так и развитием АПС 3-го типа

Таблица 2. Частота встречаемости гаплотипов/генотипов HLA II класса отдельно среди пациентов с АПС 2 и 4 типов, АПС 3 типа и в группе контроля

HLA II специфичность	Контроль (n=109)		АПС 2-го, 4-го типа (ХНН+) (n=36)		АПС 3-го типа (ХНН-) (n=42)		АПС 2-го, 4-го типа vs. АПС 3-го типа	АПС 2-го, 4-го типа vs. контроль	АПС 3-го типа vs. контроль
	n	%	n	%	n	%	p ОШ; 95% ДИ	p ОШ; 95% ДИ	p ОШ; 95% ДИ
<i>DR3-DQ2</i>	14	6,4	22	30,5	12	14,2	$p<0,02$ ОШ=2,6400 95% ДИ 1,1975–5,8201	$p<0,01$ ОШ=6,4114 95% ДИ 3,0650–13,4114	$p<0,05$ ОШ=2,4286 95% ДИ 1,0733–5,4950
<i>DR4-DQ8</i>	16	7,3	21	29,2	28	33,3	$p=0,61$	$p<0,0001$ ОШ=5,1985 95% ДИ 2,5322–10,6724	$p<0,0001$ ОШ=6,3125 95% ДИ 3,1921–12,4832
<i>DR3-DQ2/ DR4-DQ8</i>	2	1,8	15	42	6	14	$p<0,01$ ОШ=4,2857 95% ДИ 1,4423–12,7347	$p<0,0001$ ОШ=38,2143 95% ДИ 8,1286–179,6532	$p<0,01$ ОШ=8,9167 95% ДИ 1,7223–46,1644
<i>DRB1*01</i>	27	12,4	1	1,4	13	15,5	$p<0,01$ ОШ=0,0769 95% ДИ 0,0098–0,6038	$p<0,01$ ОШ=0,0996 95% ДИ 0,0133–0,7469	$p=0,46$
<i>DRB1*07</i>	31	14,2	5	6,9	5	5,9	$p=1,0$	$p=0,15$	$p<0,05$ ОШ=0,3818 95% ДИ 0,1432–1,0178
<i>DRB1*13</i>	29	13,3	1	1,4	6	7,1	$p=0,12$	$p<0,01$ ОШ=0,0918 95% ДИ 0,0123–0,6865	$p=0,16$
<i>DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501</i>	24	11	1	1,4	13	15,5	$p<0,01$ ОШ=0,0769 95% ДИ 0,0098–0,6038	$p<0,01$ ОШ=0,1138 95% ДИ 0,0151–0,8572	$p=0,33$
<i>DRB1*07-DQB1*0201</i>	25	11,5	3	4,1	5	5,9	$p=0,73$	$p=0,11$	$p=0,19$
<i>DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301</i>	34	15,6	6	8,3	5	5,9	$p=0,76$	$p=0,17$	$p<0,05$ ОШ=0,3425 95% ДИ 0,1292–0,9082
<i>DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/8</i>	6	2,6	5	6,9	2	2,4	$p=0,25$	$p=0,66$	$p=1,0$
<i>DQA1*0301</i>	24	11	22	30,6	32	38,1	$p=0,39$	$p<0,01$ ОШ=3,5567 95% ДИ 1,8443–6,8591	$p<0,0001$ ОШ=4,9744 95% ДИ 2,6991–9,1677
<i>DQA1*0501</i>	54	24,8	33	45,8	19	22,6	$p<0,01$ ОШ=2,8947 95% ДИ 1,4518–5,7717	$p<0,01$ ОШ=2,5698 95% ДИ 1,4733–4,4823	$p=0,77$
<i>DQA1*0301/ DQA1*0501</i>	4	3,7	16	44,4	11	26,2	$p=0,10$	$p<0,0001$ ОШ=21,00 95% ДИ 6,3537–69,4079	$p<0,01$ ОШ=9,3145 95% ДИ 2,7706–31,3141

($p<0,0001$); ОШ=6,3125 (95% ДИ 3,1921–12,4832) по отдельности. При этом статистически значимых различий в частоте встречаемости гаплотипа в группе АПС с ХНН и без ХНН не обнаружено.

Так, по данным работы W. Huang и соавт., ассоциация с гаплотипом HLA-DR4- DQB1*0302 у пациентов с АПС 2-го типа прослеживалась только при наличии СД 1-го типа [11].

Наличие гетерозиготного генотипа *DR3-DQ2/DR4-DQ8* у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов значимо увеличивает

риск развития заболевания по сравнению с группой контроля ($p<0,0001$); ОШ=38,2143 (95% ДИ 8,1286–179,6532) и по сравнению с группой пациентов с АПС 3-го типа без ХНН ($p<0,01$); ОШ=4,2857 (95% ДИ 1,4423–12,7347), что свидетельствует нем как о самостоятельном факторе риска развития АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа *DR3-DQ2/DR4-DQ8* у пациентов с АПС 3-го типа также выше по сравнению с группой контроля ($p<0,01$); ОШ=8,9167 (95% ДИ 1,7223–46,1644).

Эти данные соответствуют результатам А.Г. Мухре и соавт., в исследовании которых среди пациентов с болезнью Аддисона ($n=94$) отмечалась достоверная ассоциация развития заболевания с гаплотипами *DRB1*0404-DQA1*0301-DQB1*0302* и *DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201*, в особенности при наличии гетерозиготного генотипа *DR3-DQ2/DR4-DQ8* [8].

По данным, полученным Р. Albergoni и соавт. при изучении пациентов с АПС 2-го типа ($n=54$), а также материалов М. Erichsen и соавт. при исследовании пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью ($n=425$), установлена ассоциация обоих гаплотипов – *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8* HLA II комплекса с развитием первичной надпочечниковой недостаточности независимо от присутствия СД 1-го типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе в рамках АПС 2-го типа [9, 10].

Также в зарубежных исследованиях, посвященных изучению влияния отдельных аллелей на развитие АПС, выявлена повышенная встречаемость *DQA1*0301* при АПС 2-го и 3-го типов по сравнению с изолированными аутоиммунными заболеваниями, что является дополнительным фактором риска развития АПС взрослых [12].

Эти данные подтверждаются результатами настоящего исследования, согласно которым частота встречаемости аллеля *DQA1*0301* достоверно выше у пациентов с АПС взрослых по сравнению с группой контроля ($p<0,0001$); ОШ=4,2794 (95% ДИ 2,5006–7,3236), а наличие генотипа *DQA1*0301/DQA1*0501* также значимо увеличивает риск развития АПС взрослых по сравнению с группой контроля ($p<0,0001$); ОШ=13,8971 (95% ДИ 4,6163–41,8363).

При оценке частоты встречаемости аллеля *DQA1*0301* отдельно в группах АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа (см. табл. 2) статистически достоверных различий между ними не выявлено. При этом выявлена ассоциация развития АПС 2-го и 4-го типов ($p<0,01$); ОШ=3,5567 (95% ДИ 1,8443–6,8591) и АПС 3-го типа ($p<0,0001$); ОШ=4,9744 (95% ДИ 2,6991–9,1677) с наличием данного аллеля по сравнению с группой контроля.

Аллель *DQA1*0501* достоверно чаще присутствует у пациентов с АПС с наличием ХНН по сравнению с пациентами с АПС без ХНН ($p<0,01$); ОШ=2,8947 (95% ДИ 1,4518–5,7717), а также у пациентов с ХНН по сравнению с группой контроля ($p<0,01$); ОШ=2,5698 (95% ДИ 1,4733–4,4823). У пациентов с АПС 3-го типа без ХНН подобной ассоциации аллеля *DQA1*0501* с развитием заболевания по сравнению с группой контроля не выявлено.

Генотип *DQA1*0301/DQA1*0501* ассоциирована с развитием АПС 2-го и 4-го типов ($p<0,0001$); ОШ=21,00 (95% ДИ 6,3537–69,4079) и АПС 3-го типа ($p<0,01$); ОШ=9,3145 (95% ДИ 2,7706–31,3141) и встречается чаще по сравнению с группой контроля. Между двумя группами пациентов с различными вариантами синдрома АПС взрослых статистически значимых различий не обнаружено.

Помимо предрасполагающих к развитию ХНН генов, имеются также и протективные. По данным С. Betterle и R. Zanchetta, для АПС 2-го типа такими генами являются *DR1*, *DR7*, *DR13* и *DR14*, частота встречаемости которых достоверно выше в группе контроля по сравнению с пациентами с АПС 2-го типа ($p<0,05$) [2].

Так, в частности, при наличии гаплотипов *DRB1*0101-DQA1*0101-DQB1*0501* ($p<0,0001$) [8, 13], *DRB1*0701-DQB1*0202* [14] и *DRB1*13* ($p<0,02$) [13] отмечается отрицательная корреляция с развитием первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза [8, 13, 14].

В ходе данного исследования среди протективных HLA II специфичностей (см. табл. 1) выявлено достоверное

увеличение частоты встречаемости в группе контроля по сравнению с группой пациентов с АПС взрослых аллелей *DRB1*07* ($p<0,02$); ОШ=0,4132 (95% ДИ 0,1962–0,8703), *DRB1*13* ($p<0,01$); ОШ=0,3062 (95% ДИ 0,1305–0,7184), а также гаплотипов *DRB1*07-DQB1*0201* ($p<0,05$); ОШ=0,4173 (95% ДИ 0,1830–0,9517) и *DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301* ($p<0,02$); ОШ=0,4105 (95% ДИ 0,2011–0,8383). Данные факторы имеют обратную связь с вероятностью наступления АПС взрослых, что говорит об их протективном характере в отношении развития заболевания в целом.

Достоверных различий в частоте встречаемости гаплотипов *DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501* и *DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/8*, а также аллеля *DRB1*01* в группе АПС взрослых и группе контроля не выявлено.

Одновременно с этим при оценке частоты встречаемости протективных гаплотипов отдельно в группе АПС 2-го и 4-го типов против группы АПС 3-го типа и группы контроля (см. табл. 2) установлены протективные свойства аллеля *DRB1*01* в отношении развития АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+). Это связано с достоверным снижением уровня частоты встречаемости данного гаплотипа у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов по отношению к группе пациентов с АПС 3-го типа ($p<0,01$); ОШ=0,0769 (95% ДИ 0,0098–0,6038) и группы контроля ($p<0,01$); ОШ=0,0996 (95% ДИ 0,0133–0,7469). Отдельно для пациентов с АПС 3-го типа ассоциации не выявлено.

Отмечается снижение частоты встречаемости аллеля *DRB1*13* среди пациентов с АПС 2-го и 4-го типов по сравнению с группой контроля ($p<0,01$); ОШ=0,0918 (95% ДИ 0,0123–0,6865), что может свидетельствовать о его протективных свойствах в отношении развития ХНН в составе АПС взрослых. Однако значимых статистических различий в частоте встречаемости аллеля *DRB1*13* в группе АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа не обнаружено.

При разделении АПС взрослых на две группы наличие гаплотипа *DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501* ассоциировано с отсутствием ХНН в составе АПС взрослых. Частота встречаемости данного гаплотипа достоверно ниже в группе АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) по сравнению с группой пациентов с АПС 3-го типа ($p<0,01$); ОШ=0,0769 (95% ДИ 0,0098–0,6038), а также по сравнению с группой контроля ($p<0,01$); ОШ=0,1138 (95% ДИ 0,0151–0,8572). Различия в частоте встречаемости данного гаплотипа у пациентов с АПС 3-го типа и в группе контроля недостоверны.

При исследовании частоты встречаемости протективных гаплотипов отдельно у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа, а также по сравнению с контролем, взаимосвязи с аллелем *DRB1*07* и гаплотипом *DRB1*07-DQB1*0201* не выявлено.

В группе пациентов с АПС 2-го и 4-го типов не выявлено статистически достоверных различий в частоте встречаемости гаплотипа *DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301* по сравнению с группой АПС 3-го типа и по сравнению с группой контроля, однако отмечается уменьшение встречаемости данного гаплотипа у пациентов с АПС 3-го типа по сравнению с группой контроля ($p<0,05$); ОШ=0,3425 (95% ДИ 0,1292–0,9082), что может свидетельствовать о протективных свойствах в отношении АПС 3-го типа (ХНН-).

Протективных свойств в отношении развития АПС 2-го и 4-го типов, а также АПС 3-го типа для гаплотипа *DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/8* не обнаружено.

При исследовании ассоциации полиморфизма гена *CTLA-4+49* с развитием АПС взрослых статистически значимых закономерностей не выявлено как при сравнении

группы АПС взрослых с группой контроля, так и при разделении АПС взрослых на группы АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) и АПС 3-го типа (ХНН-). Отсутствие данных в отношении предполагающих аллелей в данной популяции может быть связано с небольшим размером выборки пациентов для группы сравнения.

В то же время в мировой практике подтверждено влияние присутствия полиморфизма *A/G* гена *CTLA-4+49* на развитие АПС 3-го типа, а именно – аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в сочетании с СД 1-го типа [6, 15–17].

Установлена ассоциация аллеля *G* гена *CTLA4+49* с высоким риском развития первичной надпочечниковой недостаточности в европейской популяции, как в виде изолированного заболевания, так и в рамках АПС 2-го типа [7].

На основании этих данных необходимо учитывать полученные при обследовании пациентов результаты полиморфизмов гена *CTLA4+49* при оценке риска развития АПС взрослых, и в частности – развития ХНН в рамках синдрома.

При исследовании влияния полиморфизмов гена *PTPN-22* на развитие АПС взрослых статистически значимых закономерностей при сравнении группы АПС взрослых с группой контроля не выявлено.

При разделении АПС взрослых на группы АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) и АПС 3-го типа (ХНН-) обнаружена ассоциация полиморфизма *C/T* с наличием АПС 3-го типа (у пациентов без ХНН). При сравнении групп АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа, а также группы АПС 2-го и 4-го типов с группой контроля достоверных различий по частоте встречаемости *C/T* у данных групп не выявлено.

Такие результаты исследования могут быть следствием различной частоты встречаемости полиморфизма аллелей гена *PTPN-22* в отдельных популяциях. По результатам международных исследований, как европейских, так и азиатских, подтверждена ассоциация полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22* с развитием хронического аутоиммунного тиреоидита, изолированного СД 1-го типа и АПС 3-го типа [17].

Данные о взаимосвязи полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22* с СД 1-го типа при исследовании немецкой популяции отражены в работах Н. Kahles и соавт., при этом не выявлено влияния полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22*

на развитие болезни Аддисона и хронического аутоиммунного тиреоидита [18].

В противоположность этому в исследовании М.Р. Vela-ga и соавт. при изучении полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22* подтверждена зависимость развития болезни Аддисона от аллеля *T* [19].

Заключение

В ходе исследования подтверждена стойкая ассоциация гаплотипов *DR3-DQ2*, *DR4-DQ8*, в особенности генотипа *DR3/DR4*, аллеля *DQA1*0301*, а также генотипа *DQA1*0301/DQA1*0501*, с развитием АПС взрослых в целом.

При разделении групп на АПС с наличием ХНН (АПС 2-го и 4-го типов) и без таковой (АПС 3-го типа) выявлено наибольшее влияние на развитие ХНН в составе АПС гаплотипа *DR3-DQ2* (*DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201*), а также генотипа *DR3/DR4*, что может служить неблагоприятным прогностическим признаком развития ХНН в рамках АПС взрослых у пациентов с комбинацией аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного генеза и потребовать проведения более тщательного регулярного скрининга у таких пациентов.

При этом наличие протективного гаплотипа *DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501*, а также аллелей *DRB1*01* и *DRB1*13* в отношении развития ХНН в рамках АПС взрослых, наоборот, позволит прогнозировать более благоприятное течение синдрома. Проведение скрининга на предмет развития ХНН возможно в стандартные сроки – 1 раз в 5 лет.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением данного исследования и публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация». Номер проекта 17-75-30035.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Эндокринология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 1081-1088 [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Endocrinology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 1081-1088 (In Russ.)]. Available from: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436820.html>
- Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Clin Immunol Allergol*. 2003;74:9-33.
- Erichsen M, Lovas K, Skinningsrud B. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94(12):4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368
- Klein J, Stato A. The HLA System. First of two Parts. *N Engl J Med*. 2000;343:702-709. doi: 10.1056/nejm200010123431520
- Klein J, Stato A. The HLA System. Second of two Parts. *N Engl J Med*. 2000;343:782-786. doi: 10.1056/nejm200011163432020
- Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94:1458-1466. doi: 10.1210/jc.2008-2193
- Brozzetti A, Marzotti S, Tortoioli C, Bini V, Giordano R, Dotta R, Betterle C, de Bellis A, Arnaldi G, Toscano V, Arvat E, Bellastella A, Mantero F, Falorni A. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 Ala17 polymorphism is a genetic marker of autoimmune adrenal insufficiency: Italian association study and meta-analysis of European studies. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(2):361-369. doi: 10.1530/eje-09-0618
- Myhre AG, Undelien DA, Lovas K, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II association related to clinical features. *J Clin Endocr Metab*. 2002;87:618-623. doi: 10.1210/jc.87.2.618
- Albergoni P, Gazzola MV, Slanzi E, Carcassi C, Dal Pra C, Moscon A, Betterle C. HLA-DR and DQ associations with autoimmune Addison's disease in Italian patients. *Genes Immunity*. 2003;4(1):S35.
- Erichsen M, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff A, Undlien D, Svartberg J, Fougner K, Berg T, Bollerslev J, Mella B, Carlson J, Erlich H, Husebye E. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94(12):4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368
- Huang W, Connor E, Dela Rosa T, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She J-X, Maclaren N. Although DR3-DQB1*0201 may

- be associated with multiple component diseases of the Autoimmune Polyglandular Syndrome, the Human Leukocyte Antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cells autoimmunity. *J Clin Endocr Metab.* 1996;81:2259-2263. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675578
12. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T. HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. *Horm Metab Res.* 2003;35(2):120-124. doi: 10.1055/s-2003-39059
 13. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004;137(2):225-233. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x
 14. Baker P, Fain P, Kahles H, Yu L, Hutton J, Wenzlau J, Rewers M, Badenhop K, Eisenbarth G. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocr Metab.* 2012;97(8):E1573-8. doi: 10.1210/jc.2011-2824
 15. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/eje-09-0044
 16. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocr Metab.* 2005;90(8):4904-4911. doi: 10.1210/jc.2004-2236
 17. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes.* 2015;6(1):67-79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67
 18. Kahles H, Ramos-Lopez E, Lange B, Zwermann O, Reincke M, Badenhop K. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto's thyroiditis or Addison's disease in the German population. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):895-899. doi: 10.1530/eje.1.02035
 19. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, Donaldson PT, Ball SG, James RA, Quinton R, Perros P, Pearce SH. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J Clin Endocr Metab.* 2004;89:5862-5865. doi: 10.1210/jc.2004-1108

Поступила 21.12.2017

Сравнительный анализ овариального резерва у женщин с ожирением в репродуктивном периоде

О.Р. ГРИГОРЯН¹, Р.К. МИХЕЕВ^{1,2}, Е.Н. АНДРЕЕВА^{1,2}, И.И. ДЕДОВ¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – сравнить овариальный резерв у женщин с ожирением и здоровых женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 500 женщин молодого репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет). Участницы разделены на равные группы ($n=250$) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): основная группа больных ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и группа сравнения (ИМТ < 30 кг/м²). На 2–3-й день менструального цикла определяли маркеры овариального резерва: сывороточные уровни антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона и прогестерона, а также на 5–7-й день менструального цикла ультразвуковые параметры – количество антральных фолликулов и объем яичников.

Результаты и обсуждение. Статистически достоверно различались такие параметры овариального резерва, как уровень АМГ ($2,7 \pm 0,47$ нг/мл в основной группе против $3,8 \pm 0,63$ нг/мл в группе контроля; $p < 0,05$), тестостерона ($1,4 \pm 0,3$ нмоль/л в основной группе, $0,7 \pm 0,2$ нмоль/л – в группе контроля; $p < 0,01$), объем яичников ($7,2 \pm 1,9$ см³ в основной группе и $9,5 \pm 1,7$ см³ – в группе контроля; $p < 0,05$), а также количество антральных фолликулов ($13,3 \pm 4,5$ в основной группе и $20,7 \pm 7,2$ – в группе сравнения; $p < 0,01$).

Заключение. Для больных ожирением женщин молодого репродуктивного возраста характерно снижение показателей овариального резерва по сравнению со здоровыми женщинами, однако значения оцениваемых параметров у больных ожирением остаются в пределах референсных значений.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, количество антральных фолликулов, объем яичников, овариальный резерв, ожирение.

Comparative analysis of ovarian reserve in women with obesity in reproductive period

O.R. GRIGORYAN¹, R.K. MIKHEEV^{1,2}, E.N. ANDREEVA^{1,2}, I.I. DEDOV¹

¹Scientific Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the ovarian reserve function in female patients with obesity in comparison with women without obesity.

Materials and methods. This study evaluated 500 caucasian women, age 20–30 years, 250 with obesity (body mass index, BMI ≥ 30 kg/m²) and 250 without obesity (BMI < 30 kg/m²). Anthropometrics, serum concentrations of anti-Mullerian hormone (AMH), inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, progesterone, and testosterone were compared as ovarian volume (cm³) and antral follicle count (AFC), determined by ovarian transvaginal ultrasonography.

Results and discussion. We reveal statistically significant difference in following parameters: AMH (2.7 ± 0.47 ng/ml vs. 3.8 ± 0.63 ng/ml; $p < 0.05$), testosterone (1.4 ± 0.3 nmol/l vs. 0.7 ± 0.2 nmol/l; $p < 0.01$), ovarian volume (7.2 ± 1.9 cm³ vs 9.5 ± 1.7 cm³; $p < 0.05$), and AFC (13.3 ± 4.5 vs 20.7 ± 7.2 ; $p < 0.01$) in obesity group vs. control group respectively.

Conclusion. Ovarian reserve function is significantly lower in obese patients than in healthy control subjects of young reproductive age, but ovarian reserve parameters are in normal reference range even in obese patients.

Keywords: anti-Mullerian hormone, antral follicle count, obesity, ovarian reserve, ovarian volume.

АМГ – антимюллеров гормон

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Во всем мире, особенно в индустриально развитых странах, быстро увеличивается процент населения с ожирением, приобретающим характер неинфекционной пандемии. По официальной статистике, в США более половины населения имеет индекс массы тела (ИМТ), превышающий норму. В России ожирение выявляется у 54% населения, в Великобритании – у 51%, в Германии – у 50%. Даже в Китае и Японии, где избыточная масса тела встречается реже, чем в других странах, у 15 и 16% населения ИМТ превышает норму [1].

Общеизвестны негативные последствия ожирения для репродуктивной функции. У больных ожирением женщин чаще отмечаются ановуляторные циклы и аномальные маточные кровотечения, гиперплазия и рак эндометрия, бес-

плодие, выкидыши и осложнения беременности [2–4]. Промежуток времени до наступления спонтанной беременности у женщин с ожирением и регулярными менструациями значительно больше, чем у их здоровых сверстниц [5, 6]. О том, что ановуляция – не единственная, а возможно, и не главная, причина бесплодия у больных ожирением, свидетельствуют худшие исходы контролируемой гиперстимуляции яичников и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Такие больные хуже отвечают на лечение в рамках вспомогательных репродуктивных технологий, при этом требуются большие дозы гонадотропинов, уменьшаются количество полученных яйцеклеток и частота имплантации, наступления беременности и живорождения, увеличивается частота выкидышей и отмены

переноса [7]. Патогенез репродуктивных расстройств при ожирении, по всей видимости, мультифакториален, однако доказано нарушение фолликулярного микроокружения, что влияет на стероидогенез, метаболические и воспалительные процессы [8].

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов. Подавляющее большинство показателей овариального резерва характеризуют гормон-зависимую стадию роста фолликулов. К ним относятся определение базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также ультразвуковое определение числа антральных фолликулов и объема яичников [9]. Однако в последние годы в результате целого ряда исследований установлено, что наиболее чувствительным маркером овариального резерва является сывороточный уровень антимюллерова гормона (АМГ), продуцируемого клетками гранулезы фолликулов от преантральных стадий созревания до стадии больших антральных фолликулов [9, 10].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка овариального резерва у больных ожирением и здоровых женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Для минимизации влияния дополнительных факторов, изменяющих овариальный резерв, в исследование включены женщины европеоидной расы молодого репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет включительно). Критериями исключения явились операции на органах малого таза, химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе, опухоли яичников, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоз, диагностированное бесплодие, нарушения менструального цикла, беременность, прием гормональных препаратов, курение сигарет на момент включения или в анамнезе, злоупотребление алкоголем, наркомании и токсикомании. Все участницы ознакомились с информацией об исследовании, получили ответы на интересующие вопросы и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

В зависимости от ИМТ участницы разделены на две группы: основная группа – больные ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и группа сравнения – женщины, не страдающие ожирением (ИМТ < 30 кг/м²). В каждую группу включено по 250 женщин (средний возраст в основной группе – 24,8 \pm 3,7 года, в группе сравнения – 25,6 \pm 4,1 года).

Всех участниц обследовали по единому протоколу: исследование методом усиленной люминесценции сывороточных уровней АМГ, ингибина В, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона и прогестерона между 2-м и 3-м днями менструаль-

ного цикла. На 5–7-й день менструального цикла для оценки объема яичников и числа антральных фолликулов проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard Image Point (США) с использованием вагинального датчика с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике. Референсные значения определялись на основании данных локальной лаборатории, а также с учетом рекомендаций Американской коллегии акушеров-гинекологов по определению овариального резерва 2015 г. [11] и Роттердамских критериев СПКЯ (для определения нормального объема яичника) [12].

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm s$). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось при помощи критерия Манна–Уитни (для двух групп). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r). При значениях коэффициента $r < 0,3$ связь считалась слабой и незначительной; при значениях $r = 0,3–0,7$ – средней или умеренной; при значениях $r > 0,7$ – значительной и сильной.

Результаты

Результаты обследования женщин основной и контрольной групп представлены в **таблице**.

Благодаря жестким критериям включения/исключения больные обеих групп сопоставимы по возрасту и главным факторам, влияющим на овариальный резерв. С учетом принципа деления больных на группы закономерно достоверно различаются ИМТ и окружность талии – в основной группе эти параметры соответствуют диагнозу «абдоминальное ожирение».

На **рисунке** наглядно представлены параметры, статистически достоверно различающиеся у женщин, больных ожирением, и у здоровых женщин.

Обращают на себя внимание статистически достоверные различия таких параметров овариального резерва, как уровень АМГ (2,7 \pm 0,47 нг/мл в основной группе против 3,8 \pm 0,63 нг/мл в группе контроля; $p < 0,05$), тестостерона (1,4 \pm 0,3 нмоль/л в основной группе, 0,7 \pm 0,2 нмоль/л – в группе контроля; $p < 0,01$), объем яичников (7,2 \pm 1,9 см³ в основной группе и 9,5 \pm 1,7 см³ – в группе контроля; $p < 0,05$), а также количество антральных фолликулов (13,3 \pm 4,5 в основной группе и 20,7 \pm 7,2 – в группе сравнения; $p < 0,01$).

При анализе корреляционных связей ИМТ и параметров овариального резерва отмечается умеренная отрицательная связь с уровнем АМГ ($r = -0,42$; $p < 0,05$), с объемом яичников ($r = -0,37$; $p < 0,05$) и сильная отрицательная связь с количеством антральных фолликулов ($r = 0,72$; $p < 0,05$), а также умеренная положительная связь с уровнем тестостерона ($r = 0,74$; $p < 0,05$). При этом уровни таких маркеров овариального резерва, как ФСГ, ЛГ, ингибин В, эстрадиол, прогестерон, статистически достоверно не различались.

Сведения об авторах:

Михеев Роберт Константинович – студент лечебного ф-та МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Андреева Елена Николаевна – д.м.н., проф., зав. отд-нием эндокринной гинекологии, директор Института репродуктивной медицины Эндокринологического научного центра

Дедов Иван Иванович – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Эндокринологического научного центра

Контактная информация:

Григорян Ольга Рафаэлевна – д.м.н., гл.н.с. отд-ния Эндокринной гинекологии Института репродуктивной медицины Эндокринологического научного центра; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Результаты обследования женщин основной и контрольной групп

Характеристика	Основная группа (n=250)	Группа контроля (n=250)	Референсные значения
Возраст, годы	24,8±3,7	25,6±4,1	Не применимо
ИМТ, кг/м ²	35,7±4,5	24,4±3,6***	<30
Окружность талии, см	105,1±12,4	72,4±5,3**	≤80
АМГ, нг/мл	2,7±0,47	3,8±0,63*	1–12,6
Ингибин В, пг/мл	96,7±17,8	104,6±25,1	<273
ФСГ, мМЕ/мл	8,4±5,7	7,6±5,2	1,37–9,9
ЛГ, мМЕ/мл	6,8±1,8	5,9±2,3	1,68–15
Эстрадиол, пмоль/л	382±149,7	419±160,4	68–1269
Тестостерон, нмоль/л	1,4±0,3	0,7±0,2**	0,52–1,72
Прогестерон, нмоль/л	0,8±0,4	1,1±0,8	0,3–2,2
Объем яичников, см ³	7,2±1,9	9,5±1,7*	≤10
Число антральных фолликулов	13,3±4,5	20,7±7,2**	Минимум 3–10

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Обсуждение

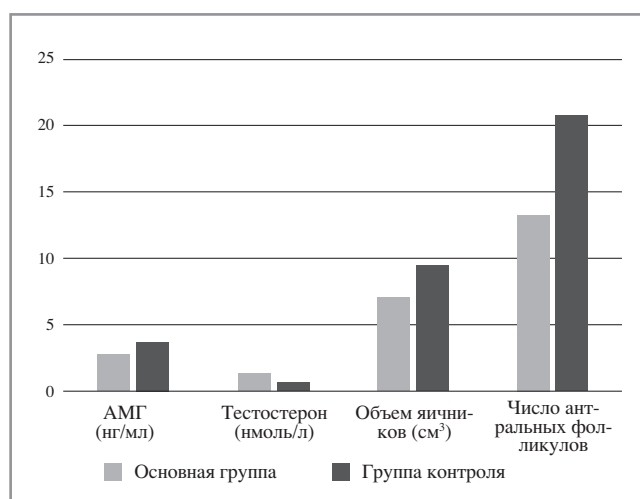
Более трети женщин репродуктивного возраста страдают ожирением, в связи с этим связь репродуктивного здоровья и ожирения является одной из актуальных проблем современного здравоохранения [13]. Результаты проведенных к настоящему времени исследований по данной проблеме противоречивы.

С.М. Shaw и соавт. в рамках проспективного исследования типа случай-контроль при обследовании 135 женщин европеоидной расы моложе 45 лет, из которых 21 страдала ожирением, выявили отсутствие зависимости между ИМТ и уровнем АМГ (4,36 пмоль/л при ИМТ <25 кг/м², 4,14 пмоль/л – при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² и 4,57 пмоль/л – при ИМТ >30 кг/м²) [14]. Та же группа ученых подтвердила полученные результаты в более крупном исследовании с участием 259 женщин моложе 45 лет. Средний уровень АМГ у больных ожирением ($n=37$) составил $3,46 \pm 2,79$ нг/мл, в то время как у женщин без ожирения – $3,79 \pm 2,93$ нг/мл [15]. Н. Altaee и соавт. сравнили лабораторные и ультразвуковые параметры овариального резерва у страдающих ожирением и у здоровых молодых (21–35 лет) женщин. Авторы выявили, что ожирение не

влияло на значения АМГ, ФСГ и на количество антральных фолликулов, т. е. овариальный резерв не зависел от наличия ожирения [16].

В то же время в некоторых зарубежных исследованиях, дизайн которых был нацелен на выяснение зависимости между уровнем АМГ и количеством яйцеклеток, полученных в рамках программы ЭКО, показано, что уровень АМГ оказался ниже у больных ожирением женщин со сниженным овариальным резервом (по критерию ФСГ на 3-й день менструального цикла >10 МЕ/л), однако у женщин с сохранным овариальным резервом по тому же критерию уровень АМГ оказался нормальным. E.W. Freeman и соавт. показали отрицательную корреляционную зависимость между ИМТ и уровнем АМГ у женщин в позднем репродуктивном возрасте. В исследование вошли женщины европеоидной и негроидной расы ($n=122$, средний возраст – $45,8 \pm 5,2$ года), у больных ожирением уровень АМГ оказался на 65% ниже, чем у женщин, не страдающих ожирением, при этом они не отметили зависимости уровня АМГ от расы [17]. L.A. Bernardi и соавт. обследовали 1654 женщины негроидной расы в возрасте от 23 до 35 лет. Авторы показали, что у больных ожирением уровень АМГ оказался на 23,7% ниже, чем у больных с ИМТ <25 кг/м² (2,9 нг/мл против 3,8 нг/мл). В рамках этого исследования ИМТ на момент включения в исследование, ИМТ в возрасте 18 лет, самая высокая масса тела в течение жизни и уровень лептина отрицательно коррелировали с уровнем АМГ [18]. V. Mou и соавт. проанализировали истории болезней 350 больных бесплодием женщин в возрасте от 16 до 46 лет разных рас: 159 – европеоидной, 99 – негроидной, 58 – латиноамериканок и 16 – представительниц азиатской расы. Показано, что ИМТ отрицательно коррелировал с уровнем АМГ только у женщин европеоидной расы [19].

В связи с такими противоречивыми данными необходимо накопление клинического материала, который позволит судить о влиянии ожирения на репродуктивную функцию. Особенностью нашего исследования является большой объем выборки (500 больных, по 250 участниц в каждой группе), включение однородной группы молодых женщин репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет) с контролем основных факторов, влияющих, по данным литературы, на овариальный резерв. Мы включали только женщин европеоидной расы, не курящих, с анатомически сохранными яичниками без видимой при стандартном обследовании патологии и без тяжелых заболеваний



Достоверные различия параметров овариального резерва у больных ожирением (основная группа) по сравнению с группой контроля.

и токсичных видов лечения в анамнезе. Единственным контролируемым параметром, по которому различались группы, стал ИМТ. По результатам нашего исследования, для больных ожирением характерно снижение овариального резерва, по сравнению с женщинами без ожирения, при оценке по таким параметрам, как уровень АМГ, объем яичников, количество антральных фолликулов и уровень тестостерона. Различий между группами по таким параметрам, как концентрация ФСГ, ЛГ, прогестерона, не наблюдалось. Наши данные согласуются с результатами исследования F. Balkan и соавт. [20], в котором оценивался овариальный резерв у больных метаболическим синдромом (одним из компонентов которого является ожирение) и у женщин, не страдающих метаболическим синдромом. В подгруппе молодых участниц (20–29 лет), больных метаболическим синдромом, отмечалось повышение уровня общего тестостерона, а также статистически значимое уменьшение объема яичников при нормальных уровнях ФСГ, ЛГ и количестве антральных фолликулов (уровни ингибина В и АМГ в данном исследовании не оценивались). Уменьшение объема яичников у больных ожирением отметили S. Nalawaty и соавт. (в исследование включались больные в пременопаузальном периоде, при этом другие параметры, характеризующие овариальный резерв, включая АМГ и ФСГ, не различались между группами) [21]. В недавнем исследовании А.К. Дурмановой и соавт. также показано, что у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии снижается овариальный резерв яичников, ускоряются процессы старения репродуктивной системы [22].

Механизм, через который ожирение может влиять на структуру и функцию яичников, в частности на такой производный параметр, как уровень АМГ, не установлен. Согласно одной из гипотез, при ожирении изменяется микроокружение фолликулов. Показано, что в фолликулярной жидкости при ожирении повышается уровень целого ряда маркеров воспаления и оксидативного стресса [23, 24]. Также возможна связь между уровнем АМГ и лептина, что показано на культуре гранулезных клеток – добавление лептина подавляло продукцию матричной рибонуклеиновой кислоты АМГ [25].

Следует отметить, что, хотя у больных ожирением мы выявили статистически значимые изменения показателей, характеризующих овариальный резерв, клиническая значимость указанных изменений не ясна. Все отличающиеся от группы здоровых женщин параметры оставались в пределах нормы. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии акушеров-гинекологов по определению овариального резерва 2015 г., пороговым значением АМГ предложено считать уровень 0,2–0,7 нг/мл [11], в то время как по нашим данным средний уровень АМГ у больных ожирением молодых женщин составляет $2,7 \pm 0,47$ нг/мл. Этот уровень превышает не только указанный критерий, но и высшие пороговые значения, принимавшиеся разными группами исследователей при оценке ответа на стимуляцию яичников в программах ЭКО в качестве критерия неизмененного овариального резерва (даже если взять самый строгий использованный критерий – более 2,5 нг/мл) [26, 27]. То же относится к таким параметрам, как количество антральных фолликулов в яичниках и объем яичников (пороговые значения 3–10 и 6 см³ соответственно). Таким образом, по нашим данным, несмотря на то что для больных ожирением характерны достоверно более низкие значения маркеров овариального резерва, он остается неизменным по общепринятым критериям. Аналогичные результаты получены и другими авторами, показавшими снижение овариального резерва у женщин с ожирением по сравнению со здоровыми женщинами [18, 19].

Необходимы масштабные контролируемые клинические исследования с участием женщин разных этнических групп для решения вопроса, как ожирение влияет на овариальный резерв женщин репродуктивного возраста, а также фундаментальные исследования, которые прольют свет на патофизиологические механизмы данных процессов, что позволит разработать эффективные специфические методы лечения.

Работа выполнена в рамках Государственного задания «Сигнальные молекулы адипоцитов: геномные и постгеномные механизмы реализации физиологической и патологической функции жировой ткани при эндокринопатиях».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивлева А.Я., Бурков С.Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. *Ожирение и метаболизм*. 2010;(3):15-19 [Ivleva AY, Burkov SG. Overweight and obesity – medical, but not cosmetic problem. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2010;(3):15-19 (In Russ.)].
- Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(6):482-487. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1d6cb
- Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):563-570. doi: 10.1093/aje/kwn168
- Marshall NE, Spong CY. Obesity, pregnancy complications, and birth outcomes. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):465-471. doi: 10.1055/s-0032-1328874
- Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(2):414-420. doi: 10.1093/humrep/del400
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008;23(2):324-328. doi: 10.1093/humrep/dem371
- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421-439. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533-1540. doi: 10.1210/jc.2008-2648
- Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;LVIII(2):65-71 [Boyarskii KYu, Gaidukov SN, Chinchaladze AS. Factors, predicted women's ovarian reserve. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;LVIII(2):65-71 (In Russ.)].
- Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers*. 2016;2016:5246217. doi: 10.1155/2016/5246217

11. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):268-273. doi: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
12. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):786-789. doi: 10.1210/jc.2005-2501
13. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-497. doi: 10.1001/jama.2012.39
14. Shaw CM, Stanczyk FZ, Eggleston BL, Kahle LL, Spittle CS, Godwin AK, et al. Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2718-2721. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.051
15. Sahmay S, Usta T, Erel CT, Imamoglu M, Kucuk M, Atakul N, et al. Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):661-665. doi: 10.1007/s00404-012-2363-x
16. Altaee H, Al-Madfaei ZAM, Alkhafaji ZH. Effect of obesity on ovarian reserve parameters in mid-reproductive age women. *Fac Med Baghdad.* 2012;54(2):185-189. doi: 10.12688/f1000research.1-43.v1
17. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss 3rd JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril.* 2007;87(1):101-106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.074
18. Bernardi LA, Carnethon MR, de Chavez PJ, Ikheba DE, Neff LM, Baird DD, et al. Relationship between obesity and anti-Müllerian hormone in reproductive-aged African American women. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(1):229-235. doi: 10.1002/oby.21681
19. Moy V, Jindal S, Lieman H, Buyuk E. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(9):1305-1311. doi: 10.1007/s10815-015-0538-7
20. Balkan F, Cetin N, Usluogullari CA, Unal OK, Usluogullari B. Evaluation of the ovarian reserve function in patients with metabolic syndrome in relation to healthy controls and different age groups. *J Ovarian Res.* 2014;7:63. doi: 10.1186/1757-2215-7-63
21. Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(7):687-690. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34573-x
22. Дурманова А.К., Отарбаев Н.К., Кайырлыкызы А., Жангазиева К.Х., Ибраева Ж.Н., Доненбаева Г.Б. и др. Овариальный резерв яичников и содержание адипокинов у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):46-50 [Durmanova AK, Otarbaev NK, Kaiyrlykyzy A, Zhangaizieva KKh, Ibraeva ZhN, Donenbaeva GB, et al. Ovarial reserve and adipokines concentration in reproductive age women with obesity. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive.* 2016;88(10):46-50 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881046-50
23. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1533-1540. doi: 10.1210/jc.2008-2648
24. Robker RL, Wu LL, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol.* 2011;88(2):142-148. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.008
25. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua Jr S, et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1661-1669. doi: 10.1093/humrep/det072
26. Гаспаров А.С., Гажонова В.Е., Дорохов С.И., Титов Д.С., Барабанова О.Э., Тер-Овакимян А.Э. Оценка овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения. Кремлевская медицина. *Клинический вестник.* 2013;(1):100-105 [Gasparov AS, Gazhonova VE, Dorokhov SI, Titov DS, Barabanova OE, Ter-Ovakimyan AE. Ovarial reserve estimation in benign ovarian tumors after different surgery approaches. *Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskii Vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Annals.* 2013;(1):100-105 (In Russ.)].
27. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Машкова Е.А. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009; LVIII(3):75-85 [Boyarskii KYu, Gaidukov SN, Mashkova EA. Role of Anti-Müllerian hormone (AMH) in norm and different gynecological diseases. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei = Journal of Obstetrics and Women's.* 2009;LVIII(3):75-85 (In Russ.)].

Поступила 23.04.2018

Ассоциация полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском манифестации эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса

Н.А. ПЕТУНИНА¹, Н.С. МАРТИРОСЯН¹, Л.В. ТРУХИНА¹, С.В. СААКЯН², О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА²,
А.М. БУРДЕННЫЙ³, В.В. НОСИКОВ³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – анализ ассоциации полиморфных маркеров генов *CTLA4*, *TNF*, *IL10* и *IL16* с риском манифестации эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у пациентов с болезнью Грейвса (БГ).

Материалы и методы. В исследование типа случай-контроль включено 248 пациентов с БГ. Методом полимеразной цепной реакции изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4*, *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*, *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10*, *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16* среди 141 пациента с болезнью Грейвса и ЭОП и 107 пациентов с БГ, не имеющих ЭОП.

Результаты и обсуждение. У пациентов с БГ и ЭОП достоверно повышены частоты встречаемости аллелей *A* и генотипов *AA* и снижена доля аллелей *G* и генотипа *GG* полиморфных маркеров *rs3087243* гена *CTLA4* и *rs1800896* гена *IL10*, а также генотипа *GG* полиморфного маркера *rs1800629* гена *TNF*. Полиморфизм гена *CTLA4* также ассоциировался с активностью и тяжестью ЭОП. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера гена *IL16* не показал достоверных различий.

Заключение. Риск манифестации и течение ЭОП у пациентов с БГ могут быть обусловлены не только средовыми, но и генетическими факторами риска.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, полиморфные маркеры генов.

Association between polymorphic markers in candidate genes and the risk of manifestation of endocrine ophthalmopathy in patients with Graves' disease

N.A. PETUNINA¹, N.S. MARTIROSIAN¹, L.V. TRUKHINA¹, S.V. SAAKYAN², O.G. PANTELEEEVA², A.M. BURDENNNY³,
V.V. NOSIKOV³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

³N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Aim. To analyze the association between the polymorphic markers in *CTLA4*, *TNF*, *IL10* and *IL16* genes and the risk of manifestation of endocrine ophthalmopathy (EO) in patients with Graves' disease (GD).

Materials and methods. Case-control study included 248 patients with GD. Using polymerase chain reaction we studied the distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers such as *A60G* (*rs3087243*) in *CTLA4* gene, *G(-308)A* (*rs1800629*) in *TNF* gene, *G(-1082)A* (*rs1800896*) in *IL10* gene, *T3249C* (*rs4778641*) in *IL16* gene among 141 patients with Graves' disease and EO and 107 patients with GD without EO.

Results and discussion. The frequencies of *A* alleles and the *AA* genotypes were significantly increased and the frequencies of *G* alleles and the *GG* genotype polymorphic markers *rs3087243* of *CTLA4* gene and *rs1800896* of *IL10* gene, as well as the *GG* genotype polymorphic marker *rs1800629* of *TNF* gene were reduced in patients with GD and EO. The polymorphism in *CTLA4* gene was also associated with the activity and the severity of EO. The comparative analysis of the allele and genotype frequency distribution of polymorphic markers of *IL16* gene did not show the significant difference.

Conclusion. The risk of manifestation and the development of EO in patients with Graves' disease can be caused by not only environmental, but also genetic risk factors.

Keywords: Graves' disease, endocrine ophthalmopathy, polymorphic genetic markers.

БГ – болезнь Грейвса
ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
рТТГ – рецептор тиреотропного гормона
ЭОП – эндокринная офтальмопатия

CTLA4 – поверхностный рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов
IFN-γ – интерферон γ
IL – интерлейкин
TGF-β – трансформирующий фактор роста β
TNF – фактор некроза опухоли

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) является аутоиммунным заболеванием, поражающим мягкие ткани орбиты и тесно ассоциированным с болезнью Грейвса (БГ). Как и другие аутоиммунные патологии, ЭОП счи-

тается многофакторным заболеванием с определенным вкладом генетических факторов и факторов окружающей среды. Данная патология мало изучена, и патогенез ее не до конца ясен. Тем не менее тесная взаимосвязь

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов, использованных для идентификации аллелей полиморфных маркеров генов

Гены и маркеры	Прямой и обратный праймеры (5'→3')	Аллель	Зонд
<i>CTLA4</i> <i>rs3087243</i>	gagtcagctttgcaccagcca ggactgctatgtctgtgtaacgcg		
<i>TNF</i> <i>rs1800629</i>	tggaagtagaaggaacacac acacaagcatcaaggatacc	G A	FAM- ccgtcccccgtcccc -BHQ-1 VIC- ccgtcctcatgccc -BHQ-2
<i>IL10</i> <i>rs1800896</i>	aggctccttactttgctctacatccct cccaactggctcccttaccttcta		
<i>IL16</i> <i>rs4778641</i>	caaaggctgagaacactgtgaaacag tctttcctatctccaatccagagagg		

между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ЭОП предполагает общий механизм развития заболеваний, ключевую роль в котором отводят антителам к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), однако разную генетическую предрасположенность. Поскольку ЭОП – это аутоиммунное заболевание, определенную роль в иммунном ответе играет соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. Уровни синтеза цитокинов существенно зависят от уровня экспрессии соответствующих генов, а уровни экспрессии генов, в свою очередь, часто ассоциированы с полиморфными маркерами, расположенными в промоторной области соответствующих генов. Таким образом, определенные сочетания генотипов полиморфных маркеров могут predispose к развитию ЭОП или, напротив, предохранять от развития этого заболевания, а также ассоциироваться с исходами лечения. Изучение генетической предрасположенности к ЭОП в основном проводилось на ряде монголоидных популяций и не может экстраполироваться на другие расы. В этих исследованиях выявлена ассоциация с полиморфными маркерами генов *CTLA4*, *HLA-DRB1*, *TNF* и ряда других [1–3]. По всей видимости, ЭОП относится к полигенным заболеваниям с многофакторным типом наследования. Необходимость продолжения исследований на больных русского происхождения не вызывает сомнений, так как известно, что вклад различных генов в формирование предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям существенно различается в разных популяциях.

Целью настоящего исследования является изучение ассоциации полиморфных маркеров генов *CTLA4*, *TNF*, *IL10* и *IL16* с риском манифестации ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса.

Сведения об авторах:

Петунина Нина Александровна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(495)530-32-16

Трухина Любовь Валентиновна – к.м.н., доц. каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(495)530-313

Саакян Светлана Владимировна – д.м.н., проф., руководитель отд. офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца; тел.: +7(495)608-41-44

Пантелеева Ольга Геннадьевна – д.м.н., в.н.с. отд. офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца; тел.: +7(495)624-57-29

Бурденный Алексей Михайлович – к.б.н., н.с. ИБХФ РАН; тел.: +7(967)132-01-58

Носиков Валерий Вячеславович – д.б.н., зав. лаб. постгеномных молекулярно-генетических исследований ИБХФ РАН; тел.: +7(495)315-03-29

Материалы и методы

Нами разработаны методы идентификации аллелей полиморфных маркеров следующих генов-кандидатов: полиморфного маркера *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4*, кодирующего поверхностный рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов, полиморфного маркера *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*, кодирующего фактор некроза опухоли, полиморфного маркера *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10*, кодирующего интерлейкин 10 (IL10), и *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16*. Эти маркеры отобраны и использованы для изучения ассоциации генов-кандидатов с ЭОП у пациентов с БГ. Диагноз ЭОП верифицировали в соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению эндокринной офтальмопатии (EUGOGO), активность заболевания определялась по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score), а тяжесть офтальмопатии – согласно классификации EUGOGO. Выборка этнически однородна, численность групп достаточна для получения достоверных данных. У всех пациентов получены образцы цельной крови. Выделение геномной ДНК из венозной крови обследуемых осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции после инкубации образцов крови с протеиназой К в 0,1% растворе додецилсульфата натрия. Термостабильная ДНК-полимераза получена от фирмы «Диалат» (Москва, Россия), протеиназа К – от фирмы «Диа-М» (Москва, Россия). Фрагменты геномной ДНК, содержащие полиморфные участки генов-кандидатов, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере ABI 7500 Fast (Applied Biosystems). Последовательности праймеров и зондов представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21 и программ статистического анализа Microsoft Excel 2010. Установление соответствия выборок равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 .

Результаты

В исследование включено 248 человек, из них 183 женщины и 65 мужчин, которые разделены на две группы:

Контактная информация:

Мартиросян Нарине Степановна – к.м.н., ассистент каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; тел.: +7(926)275-05-25; e-mail: narinarine@list.ru

пациенты с БГ и сопутствующей ЭОП (БГ+ЭОП) и пациенты с БГ, не имеющие в анамнезе офтальмопатии (БГ–ЭОП). Общая характеристика пациентов приведена в табл. 2, группы не различались по возрасту, полу, возрасту манифестации БГ, однако среди пациентов с ЭОП преобладала доля курящих: 42,6% против 28,1% ($p=0,034$). Кроме того, пациенты с ЭОП чаще получали радикальное лечение тиреотоксикоза.

Проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4* и *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*, *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10*, *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16* в группах индивидов с БГ+ЭОП и БГ–ЭОП. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Полиморфный маркер гена *CTLA4*

Ген, кодирующий антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTLA4*), расположен на хромосоме 2q33. Изучалась роль в развитии ЭОП нескольких полиморфных маркеров гена *CTLA4* – *A49G*, *C-318T*, *+1822CT*, *A60G*. В нашем исследовании мы использовали малоизученный полиморфный маркер *A60G* гена *CTLA4*, который ассоциирован с риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Полиморфный маркер *A60G* (*rs3087243*) представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (остатки гуанина или аденозина) в положении 11411 в 3'-нетранслируемой области. Мы проанализировали ассоциацию данного полиморфного маркера с риском манифестации ЭОП у пациентов с БГ.

Частота аллеля *A* полиморфного маркера *rs3087243* гена *CTLA4* оказалась выше в группе пациентов с ЭОП, частота аллеля *G* – выше в группе пациентов с БГ без ЭОП ($p=0,0001$). Генотип *AA* достоверно чаще встречался в группе БГ+ЭОП, генотип *GG* – в группе БГ–ЭОП ($p=0,0005$). Таким образом, наши данные показали, что аллель *A* [отношение шансов (ОШ) = 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,44–3,09] и генотип *AA* (ОШ=3,99; 95% ДИ 1,58–10,05) ассоциированы с повышенным риском развития ЭОП в русской популяции. При этом аллель *G* (ОШ=0,47; 95% ДИ 0,32–0,69) и генотип *GG* (ОШ=0,43; 95% ДИ 0,25–0,72), напротив, ассоциированы с пониженным риском развития ЭОП. Таким образом, полиморфный маркер *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4* ассоциирован с риском развития офтальмопатии у пациентов русского происхождения с БГ.

Полиморфный маркер гена *TNF*

Фактор некроза опухоли является полифункциональным провоспалительным цитокином. В промоторной области гена *TNF* обнаружено несколько полиморфных участков, из них наибольший интерес представляет полиморфизм *G/A* в положении -238, так как он расположен в области связывания транскрипционного фактора AP-2. В нашем исследовании мы использовали полиморфный маркер *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*, который находится в частичном неравновесии по сцеплению с маркером *G(-238)A* (*rs361525*) гена *TNF* в европеоидных популяциях. Анализ распределения частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфного маркера гена *TNF* не выявил различий в частоте аллелей *G* и *A* у пациентов с ЭОП или без ЭОП. В то же время выявлены статистически достоверные различия в распределении частот генотипов. Генотип *GG* чаще встречается в группе пациентов с БГ+ЭОП, указывая на повышенный риск манифестации ЭОП с ОШ=1,92 (95% ДИ 1,13–3,24). Генотип *GA*

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	БГ+ЭОП (<i>n</i> =141)	БГ–ЭОП (<i>n</i> =107)	<i>p</i>
Возраст, годы	47,6±13,9	43,9±14,2	0,083
Пол, <i>n</i> (%):			
мужской	39 (27,7)	26 (24,3)	0,327
женский	102 (72,3)	81 (75,7)	
Возраст на момент манифестации БГ, годы	43,2±14,5	41,9±13,9	0,549
Курение, %	42,6	28,1	0,034
Терапия, <i>n</i> (%):			
медикаментозная	80 (57,1)	87 (81,3)	<0,001
радиойодтерапия	12 (8,6)	–	
Хирургия, <i>n</i> (%)	47 (33,6)	20 (18,7)	

чаще встречается у пациентов с БГ без офтальмопатии (ОШ=0,45; 95% ДИ 0,27–0,78). Таким образом, показана ассоциация полиморфного маркера *G(-308)A* гена *TNF* с риском развития офтальмопатии у пациентов русского происхождения с БГ. Кроме того, генотип *GG* чаще встречался у пациентов с ЭОП, имеющих двоение, с частотой 75,7% vs 64,8% ($p=0,05$).

Полиморфный маркер гена *IL10*

IL10 описан как противовоспалительный цитокин, он подавляет синтез провоспалительных цитокинов Т-клетками, снижает активность макрофагов, подавляет экспрессию антиген-презентирующих молекул и пролиферацию Т-клеток. В рамках настоящего исследования изучался полиморфный маркер *G(-1082)A*. Ген *IL10* расположен на хромосоме 1q31-32. Полиморфный маркер *G(-1082)A* (*rs1800896*) представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (остатки гуанина или аденозина) в положении -1082 в промоторной области гена.

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10* получены статистически достоверные отличия. Показано, что в группе БГ+ЭОП аллель *A* и генотип *AA* были преобладающими, оказывая предрасполагающее влияние на риск развития ЭОП у пациентов с БГ (ОШ=4,45; 95% ДИ 2,93–6,75 и ОШ=6,34; 95% ДИ 3,63–11,08 соответственно). В то время как аллель *G* и генотип *GG* играли протективную роль и указывали на пониженный риск манифестации ЭОП (ОШ=0,22; 95% ДИ 0,15–0,34 и ОШ=0,09; 95% ДИ 0,03–0,33 соответственно). Таким образом, полиморфный маркер *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10* ассоциирован с развитием ЭОП у пациентов русского происхождения с БГ.

Полиморфный маркер гена *IL16*

IL16 является провоспалительным цитокином, представляет собой хемоаттрактант, модулятор Т-клеточной активации. Несомненное участие *IL-16* в регуляции иммунного ответа способствовало тому, что кодирующий его ген рассматривали в качестве гена-кандидата при изучении генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. В рамках настоящего исследования мы изучали ассоциацию с ЭОП у пациентов с БГ полиморфного маркера *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16*, расположенного на 15-й хромосоме.

Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16*

не выявило статистически достоверных различий в группах БГ+ЭОП и БГ–ЭОП. Таким образом, не показана ассоциация полиморфного маркера *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16* с риском развития офтальмопатии у пациентов русского происхождения с БГ.

При оценке роли генетических маркеров в клинической манифестации ЭОП выявлена ассоциация полиморфного маркера *A60G* гена *CTLA4* с тяжестью и активностью ЭОП. Пациенты с тяжелой ЭОП чаще имели генотип *GG* (50,0% vs 27,4%), а пациенты с легкой и среднетяжелой ЭОП – генотип *AA* (21,4% vs 8,3%; $p=0,026$). Кроме того, пациенты с исходно активной ЭОП чаще имели генотип *GG* (36,7% vs 27,2%), а с неактивной ЭОП – генотип *AA* (25,9% vs 10,0%; $p=0,05$). Полиморфный маркер *A60G* гена *CTLA4* также ассоциировался с уровнем антител к рТТГ, пациенты с ЭОП и персистенцией антител к рТТГ выше 10 МЕд/л чаще имели генотип *GG* (45,2% vs 21,3%), в то время как пациенты с персистенцией антител менее 10 МЕд/л – генотип *AA* (28,8% vs 7,1%; $p=0,003$).

Обсуждение

Результаты исследований по изучению роли генетических маркеров в манифестации ЭОП немногочисленны и противоречивы. Это может быть обусловлено как различиями в дизайне и критериях включения в исследования, так и разной этнической принадлежностью. Кроме того, для многофакторных заболеваний, к которым относятся и БГ, и ЭОП, характерна реализация генетической предрасположенности к заболеванию при наличии определенных комбинаций генотипов и аллелей и пусковых средовых факторов. Ассоциация с ЭОП обнаружена для полиморфных маркеров ряда генов, кодирующих интерлейкины, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор некроза опухоли (TNF), интерферон γ (IFN- γ), *CTLA4* и др. [1–10]. Поскольку инфильтрация ретробульбарных тканей Т-клетками играет ключевую роль в патогенезе ЭОП, ген *CTLA4* может рассматриваться в качестве гена-кандидата, предрасполагающего к развитию ЭОП. Ген *CTLA4* располагается на хромосоме 2q33 и кодирует поверхностный рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов, являющийся негативным регулятором активации Т-клеток. *CTLA4* является ко-рецептором на клеточной поверхности, связывающим лиганд В7, который активирует CD28 – важнейший компонент стимуляции Т-лимфоцитов. Наиболее часто в исследованиях используются однонуклеотидные полиморфные маркеры *A49G* и *C(-318)T* этого гена. Полиморфизму *A/G* в экзоне 1 соответствует аминокислотный полиморфизм *Ala/Thr*, который расположен в сигнальном пептиде молекулы *CTLA4*, а полиморфизм *C(-318)T* расположен в промоторной области. Полиморфизм *Ala/Thr* является единственным полиморфизмом, изменяющим первичную аминокислотную последовательность рецептора *CTLA4*. Полиморфный маркер *C(-318)T* ассоциирован с уровнем активности промотора и, следовательно, с разными уровнями экспрессии гена *CTLA4*, что в определенных случаях может приводить к снижению уровня активации Т-клеток. Таким образом, определенные генотипы этого полиморфного маркера можно рассматривать как предохраняющие по отношению к развитию аутоиммунных заболеваний. Британские ученые показали, что наличие и тяжесть ЭОП могут быть ассоциированы с геном *CTLA4* [11]. Исследование в Китае показало, что аллель *T* полиморфного маркера *C(-318)T* гена *CTLA4* ассоциирован с повышенным риском развития ЭОП, в то время как аллель *G* полиморфного маркера *A49G* ассоциирован

с БГ [12]. Изучение ассоциации полиморфных маркеров гена *CTLA4* с риском развития ЭОП стало предметом нескольких исследований в различных популяциях, в некоторых [11–13], но не во всех исследованиях обнаружена ассоциация с ЭОП [14, 15]. На сегодняшний день наиболее выраженная ассоциация с ЭОП обнаружена для полиморфного маркера *G(-238)A* гена *TNF* [2]. Ген *TNF* кодирует фактор некроза опухоли, ключевой воспалительный цитокин, принимающий участие в патогенезе ЭОП. Роль продукта гена *TNF* в развитии ЭОП остается неясной. Выявлена ассоциация полиморфного маркера *G(-238)A* (*rs361525*) гена *TNF* с риском развития ЭОП в польской и иранской популяции, а также полиморфных маркеров *T(-1031)A* и *C(-863)A* в японской популяции и *C(-863)A* – в китайской [2, 3, 16]. В различных исследованиях изучались полиморфные маркеры генов других цитокинов, вовлеченных в патогенез ЭОП: *IL3*, *IL4*, *IL5*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL1R*, *IL12* и *IL16*, *IL8*, *IL23R*, *IFN* [4–9]. Ассоциации с риском манифестации ЭОП у пациентов с БГ получены для полиморфных маркеров генов *IL1A*, *IL1B* и *IL10*. Изучалась также ассоциация полиморфных маркеров генов, кодирующих молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), рецептора глюкокортикоидов, молекулы В7, рецептора CD103, Toll-like рецептора и ряда других, однако достоверной ассоциации этих генов с ЭОП не обнаружено. Таким образом, до настоящего времени не удалось надежно идентифицировать основные гены, связанные с предрасположенностью к развитию ЭОП. Кроме того, не идентифицированы гены, ассоциированные с риском неблагоприятного течения и ответа на терапию ЭОП.

Заключение

Полученные нами результаты показали, что у пациентов с БГ в анамнезе и ЭОП достоверно повышены частоты встречаемости аллелей *A* и генотипов *AA* и снижена доля аллелей *G* и генотипа *GG* полиморфных маркеров *rs3087243* гена *CTLA4* и *rs1800896* гена *IL10*, а также генотипа *GG* полиморфного маркера *rs1800629* гена *TNF*, что может свидетельствовать о предрасполагающем влиянии генотипа риска *AA* и аллеля *A* полиморфного маркера *rs3087243* гена *CTLA4*, генотипа риска *AA* и аллеля *A* *rs1800896* гена *IL10*, а также генотипа *GG* полиморфного маркера *rs1800629* гена *TNF* на риск развития ЭОП у пациентов русского происхождения с БГ. Таким образом, полиморфные маркеры *rs3087243* гена *CTLA4*, *rs1800896* гена *IL10* и *rs1800629* гена *TNF* ассоциированы с риском развития ЭОП у пациентов русского происхождения с БГ, что согласуется с результатами других исследований [1, 2, 5, 9, 10]. При этом показана ассоциация полиморфного маркера *rs3087243* гена *CTLA4* со степенью активности и тяжести ЭОП, уровнем антител к рТТГ, а также ассоциация *rs3087243* гена *CTLA4* и *rs1800629* гена *TNF* с благоприятным течением ЭОП с неактивной формой, не требовавшей иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, риск манифестации и течение ЭОП у пациентов с БГ могут быть обусловлены не только средовыми, но и генетическими факторами риска, так же как и течение ЭОП.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект №14-04-31758). Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов в связи с написанием данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu W, Liu N, Zhao Y, Jia H, Cui B, Ning G. Association analysis of polymorphisms in IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:751-755. doi: 10.1155/2014/537969
2. Niyazoglu M, Baykara O, Koc A, Aydoğdu P, Onaran I, Dellal FD, Tasan E, Sultuybek GK. Association of PARP-1, NF-κB, NF-κBIA and IL-6, IL-1β and TNF-α with Graves Disease and Graves Ophthalmopathy. *Gene*. 2014 Sep 1;547(2):226-232. doi: 10.1016/j.humimm.2004.02.033
3. Liu N, Li X, Liu C, Zhao Y, Cui B, Ning G. The association of interleukin-1α and interleukin-1β polymorphisms with the risk of Graves' disease in a case-control study and meta-analysis. *Hum Immunol*. 2010;71:39740. doi: 10.1038/eye.2009.244
4. Du P, Ma X, Wang C. Associations of CTLA4 Gene Polymorphisms with Graves' Ophthalmopathy: A Meta-Analysis. *Int J Genomics*. 2014;2014:537969. doi: 10.1167/iov.09-4965
5. Bednarczuk T, Hiromatsu Y, Seki N, Ploski R, Fukutani T, Kurylowicz A, Jazdzewski K, Chojnowski K, Itoh K, Nauman J. Association of tumor necrosis factor and human leukocyte antigen DRB1 alleles with Graves' ophthalmopathy. *Hum Immunol*. 2004;65:632-639. doi: 10.1186/1423-0127-19-97
6. Anvari M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Esfahani SA, Rashidi A, Ettemadi A, Mahmoudi M, Amirzargar AA. Genetic susceptibility to Graves' ophthalmopathy: the role of polymorphisms in proinflammatory cytokine genes. *Eye (Lond)*. 2010 Jun;24(6):1058-1063. doi: 10.3109/13816810.2010.515648
7. Liu YH, Chen RH, Wu HH, Liao WL, Chen WC, Tsai Y, Tsai CH, Wan L, Tsai FJ. Association of interleukin-1 beta (IL1B) polymorphisms with Graves' ophthalmopathy in Taiwan Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6238-6246. doi: 10.1007/BF03346682
8. Liu YH, Chen CC, Liao LL, Wan L, Tsai CH, Tsai FJ. Association of IL12B polymorphisms with susceptibility to Graves ophthalmopathy in a Taiwan Chinese population. *J Biomed Sci*. 2012 Nov 19;19:97. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.038
9. Khalilzadeh O, Anvari M, Esteghamati A, Momen-Heravi F, Rashidi A, Amiri HM, Tahvildari M, Mahmoudi M, Amirzargar A. Genetic susceptibility to Graves' ophthalmopathy: The role of polymorphisms in anti-inflammatory cytokine genes. *Ophthalmic Genet*. 2010;31:215-220. doi: 10.1016/j.humimm.2010.01.023
10. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., Харинцева С.В., Страмбовская Н.Н., Дагбаева С.Д. Роль полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPARγ в развитии эндокринной офтальмопатии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013;9(3):51-55 [Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, Kharintseva SV, Strambovskaya NN, Dagbaeva SD. The role of PRO12ALA and C1431T PPARγ polymorphisms in the development of endocrine ophthalmopathy. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya*. 2013;9(3):51-55 (In Russ.)]. doi: 10.14341/kt20139351-55
11. Vaidya B, Imrie H, Perros P, Dickinson J, McCarthy M.I, Kendall-Taylor P, Pearce SH. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism confers susceptibility to thyroid associated orbitopathy. *Lancet*. 1999;354:743-744. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01465-8
12. Zhang Q, Yang YM, Lv XY. Association of Graves' disease and Graves' ophthalmopathy with the polymorphisms in promoter and exon 1 of cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006 Nov;7(11):887-891. doi: 10.1631/jzus.2006.B0887
13. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Mobarra Z, Anvari M, Tahvildari M, Amiri HM, Rashidi A, Solgi G, Parivar K, Nikbin B, Amirzargar A. Association of CTLA-4 gene polymorphism with Graves' disease and ophthalmopathy in Iranian patients. *Eur J Intern Med*. 2009 Jul;20(4):424-428. doi: 10.1631/jzus.2006.B0887
14. Han S, Zhang S, Zhang W, Li R, Li Y, Wang Z, Xie Y, Mao Y. CTLA4 polymorphisms and ophthalmopathy in Graves' disease patients: association study and meta-analysis. *Hum Immunol*. 2006;67:618626. doi: 10.1016/j.humimm.2006.05.003
15. Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S, Pirnat E, Hojker S. The influence of the exon 1 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene on thyroid antibody production in patients with newly diagnosed Graves' disease. *Thyroid*. 2002;12:373-376. doi: 10.1089/105072502760043431
16. Yan SL, Wang YX. The relevance of tumor necrosis factor alpha gene-863C/A polymorphism with thyroid-associated ophthalmopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005;41:786-790. doi: 10.3760/j:issn:0412-4081.2005.09.005

Поступила 10.04.2018

Иммуногенные липидные маркеры атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа при программном гемодиализе

Т.В. АРЧАКОВА¹, Л.В. НЕДОСУГОВА¹, Н.А. НИКИТИНА², А.А. МЕЛЬНИЧЕНКО², И.А. СОБЕНИН²

¹ФГАОУ «ВО Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение десилированного аполипопротеина В-100 (apoB-100) и липопротеидсодержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК-ЛПНП) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на программном гемодиализе (ПГ) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него.

Материалы и методы. Обследован 81 пациент с ХБП (50 мужчин / 31 женщина), получавших лечение ПГ, из них 36 (17/19) – с СД 2-го типа, 45 (33/12) – без СД 2-го типа. Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и десилированного apoB-100 в плазме крови и ЦИК-ЛПНП. Для оценки степени развития атеросклероза использовали цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) с определением толщины интимо-медиального комплекса (ИМК).

Результаты и обсуждение. Пациенты с СД 2-го типа имели высокие значения ОХС, ТГ ($p < 0,05$). ЦДС БЦА показал увеличение толщины ИМК у всех пациентов, леченных ПГ, однако у больных СД толщина оказалась больше на 13% ($p < 0,05$). У больных СД 2-го типа преобладают бляшки со стенозом до 50%, по сравнению с пациентами без СД ($p < 0,05$). У пациентов с СД 2-го типа выявлен повышенный уровень цмЛПНП и ЦИК-ЛПНП в сравнении с пациентами без СД, получающими ПГ. Частота встречаемости достоверно выше для десилированного apoB-100 на 46% у больных с СД на гемодиализе по сравнению без СД ($p < 0,05$). Отмечено повышение уровня ЦИК-ЛПНП на 39% ($p < 0,05$) у пациентов с СД 2-го типа, по сравнению с больными без СД на фоне ПГ. Установлена средней силы корреляционная связь между десилированным apoB-100 и параметрами ЦДС БЦА ($r = 0,325$), а также между уровнем ХС и наличием стенозов до 50% ($r = 0,465$) у больных СД 2-го типа. Выявлено, что у пациентов с СД, получающих ПГ, острый инфаркт миокарда развивался на 79% чаще, чем у пациентов без СД ($p < 0,05$).

Заключение. Ускоренное развитие атеросклероза при СД 2-го типа и ХБП, подтвержденное при помощи ЦДС БЦА, может быть связано с повышением уровня атерогенных цмЛПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, программный гемодиализ, атеросклероз, модифицированные липопротеиды низкой плотности, липопротеидсодержащие циркулирующие иммунные комплексы.

Immunogenic lipid markers of atherosclerosis in type 2 diabetic patients on program haemodialysis

T.V. ARCHAKOVA¹, L.V. NEDOSUGOVA¹, N.A. NIKITINA², A.A. MELNICHENKO², I.A. SOBENIN²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. Determination of desialized apolipoprotein-B-100 (apoB-100) and lipoprotein-containing circulating immune complexes in patients with chronic kidney disease (CKD) in program hemodialysis with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. We examined 81 patients with CKD (50 men / 31 women) treated with program hemodialysis, of which 36 (17/19) with type 2 diabetes mellitus, 45 (33/12) non-diabetic patients. The levels of total cholesterol, triglycerides and desialylated apoB-100 in blood plasma and lipoprotein-containing circulating immune complexes. A color duplex scan of brachiocephalic arteries was used to assess the extent of development of atherosclerosis with the determination of the thickness of the intima-medial complex.

Results and discussion. Patients with diabetes had high values of total cholesterol, triglycerides ($p < 0.05$). Duplex scan of brachiocephalic arteries showed an increase in the thickness of intima-medial complex in all patients for program hemodialysis, however, in patients with diabetes, the thickness was 13% higher ($p < 0.05$). In patients with diabetes, plaques with stenosis up to 50% prevail, compared with non-diabetic patients, $p < 0.05$. The incidence was significantly higher for desialized apoB-100 by 46% in patients with diabetes on hemodialysis compared non-diabetic patients ($p < 0.05$). An increase in the level of lipoprotein-containing circulating immune complexes by 39%, ($p < 0.05$) in patients with diabetes mellitus was observed, compared with patients non-diabetic patients. The correlation between desialized apoB-100 and duplex scan of brachiocephalic arteries parameters ($r = 0.325$), as well as between the cholesterol level and stenosis up to 50% ($r = 0.465$) in patients with diabetes mellitus, was found to be of medium strength. The patients with diabetes and CKD, myocardial infarction developed 79% more often than in patients without diabetes ($p < 0.05$). Thus, immunogenic lipid markers of atherosclerosis can be considered both as mechanical factors of atherogenesis and diagnostic and prognostic characteristics in type 2 diabetic patients with impaired renal function and chronic renal insufficiency.

The conclusion. Accelerated development of atherosclerosis with diabetes and CKD, confirmed with the help of duplex scan of brachiocephalic arteries, may be associated with an increase in the level of modified low density lipoprotein.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, program hemodialysis, atherosclerosis, modified low density lipoprotein, lipoprotein-containing circulating immune complexes.

АГ – артериальная гипертензия
АТБ – атеросклеротическая бляшка
БСА – бичий сывороточный альбумин
БЦА – брахиоцефальные артерии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМК – интимо-медиальный комплекс

ИФБ – изотонический фосфатный буфер
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОХС – общий холестерин
ПГ – программный гемодиализ
ПЭГ – полиэтиленгликоль
СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ТГ – триглицериды
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХС – холестерин

ЦДС – цветное дуплексное сканирование
 ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
 цмЛПНП – циркулирующие множественно-модифицированные липопroteиды низкой плотности

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и, по прогнозу Международной диабетической федерации, к 2045 г. СД 2-го типа будет страдать 693 млн человек. В Российской Федерации, как и в других странах, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД 2-го типа. Наиболее опасными последствиями глобальной эпидемии этого заболевания являются его системные сосудистые осложнения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 75% больных СД 2-го типа умирают вследствие сосудистых катастроф [2]. Наличие СД ассоциировано с достоверно повышенной частотой ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности по сравнению с лицами того же возраста, не страдающими СД [3]. Основной причиной смертности больных СД являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО), развивающиеся вследствие ускоренного прогрессирования атеросклероза, а также специфических поражений сосудов в форме диабетической макро- и микроангиопатии.

Атеросклероз – многофакторное заболевание, традиционными факторами риска которого являются СД, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение и низкая физическая активность [4]. Для него характерно развитие дегенеративных изменений в стенках магистральных артерий с последующей окклюзией просвета и ограничением кровоснабжения органов, что в конечном итоге приводит к развитию клинических проявлений. Раннее возникновение и быстрое прогрессирование атеросклероза являются характерной особенностью СД [5, 6]. Ключевым фактором липидной природы, обеспечивающим внутриклеточное и внеклеточное накопление эфиров холестерина (ХС) в артериальной стенке как основного механизма формирования атеросклеротических поражений, являются циркулирующие множественно-модифицированные липопroteиды низкой плотности (цмЛПНП) [7]. Такие ЛПНП характеризуются множественными изменениями в углеводной, белковой и липидной составляющих (в частности, имеют сниженное содержание сиаловой кислоты и повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов), изменениями физико-химических свойств (уменьшение размера и увеличение гидратированной плотности частиц, уве-

личение электроотрицательного заряда) и приобретают способность вызывать избыточное накопление ХС в клетках сосудистой стенки [7–9]. При СД цмЛПНП дополнительно подвергаются специфической модификации, а именно – неферментативному гликозилированию, что придает им дополнительные атерогенные свойства [10, 11]. Проявления окислительной модификации ЛПНП у больных СД 2-го типа также более выражены [12]. Помимо прямого атерогенного действия, цмЛПНП обладают выраженной иммуногенностью, индуцируют выработку аутоантител к ЛПНП с последующим формированием ЛПНП-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК-ЛПНП), которые обладают собственным повреждающим действием на артериальную стенку [13–16].

Одним из наиболее тяжелых осложнений СД является хроническая болезнь почек (ХБП). Помимо того что ХБП сама по себе ассоциирована с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышенной летальностью в результате ССЗ у диализных больных по сравнению с общей популяцией, сочетание ХБП и СД рассматривается как высочайший риск развития атеросклероза и ССО [17, 18]. Возможно, что при СД 2-го типа в сочетании с ХБП существенно возрастает вероятность образования иммуногенных модифицированных ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию атеросклероза [19, 20]. Для проверки данной гипотезы нами проведено кросс-секционное исследование у больных с ХБП, в том числе в сочетании с СД 2-го типа, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ). В качестве иммуногенных липидных маркеров атеросклероза использовали абсолютные и относительные показатели содержания модифицированных (десалирированных) ЛПНП в сыворотке крови, в частности определяли общий и десалирированный аполипопротеин В-100 (апоВ-100), а также показатели содержания ХС в ЦИК.

Материалы и методы

Проведение данного исследования одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проведено у 81 пациента с ХБП (50 мужчин, 31 женщина), получавших лечение ПГ, из которых 36 человек (17 мужчин, 19 женщин) имели СД 2-го типа, а 45 человек (33 мужчины, 12 женщин) не болели СД. Средний возраст пациентов составлял 65 лет (65 ± 10). На момент включения в исследование больные СД находились в состоянии компенсации в результате проводимой инсулино- и диетотерапии. Учитывая, что пациентам не проводили контроль НВА1, компенсация оценивалась по уровню гликемии в динамике по дневникам самоконтроля.

Все участники исследования прошли комплексное обследование, включающее лабораторные и инструмен-

Сведения об авторах:

Недосугова Людмила Викторовна – проф. каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: 8(903)773-21-58; e-mail: profmila@mail.ru

Никитина Надежда Александровна – к.б.н., с.н.с. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(916)798-86-71; e-mail: nikitinanadyaa@mail.ru

Мельниченко Александра Александровна – д.б.н., в.н.с. лаб. медицинской генетики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(926)530-15-65; e-mail: sasha.melnichenko@gmail.ru

Собенин Игорь Александрович – д.м.н., руководитель лаб. медицинской генетики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(926)359-00-50; e-mail: igor.sobenin@gmail.ru

Контактная информация:

Арчакова Татьяна Васильевна – аспирант каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(925)040-86-40; e-mail: tat.archackova2010@yandex.ru

тальные методы: общий анализ крови (гемоглобин); биохимический анализ крови: креатинин, общий ХС (ОХС), ХС ЛПНП, триглицериды (ТГ). Биохимические показатели определяли в биохимической лаборатории ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого на анализаторе CORMAY MULTI (Польша).

Для количественной оценки степени атеросклероза использовали ультразвуковое сканирование общих сонных артерий с последующим определением толщины интимо-медиального комплекса (ИМК) на ультразвуковом сканере APLO MX (Toshiba, Япония). Протокол включал сканирование правой и левой общих сонных артерий и области каротидного синуса с фокусировкой на задней стенке артерии в трех фиксированных проекциях – переднебоковой, боковой и заднебоковой. Толщину интимо-медиального слоя определяли как расстояние от ведущего края первой эхогенной зоны до ведущего края второй эхогенной зоны. Среднее значение измерений рассматривали как интегральный показатель толщины ИМК. Наличие и размер атеросклеротических бляшек (АТБ) оценивали по 4-балльной шкале: отсутствие АТБ – 0 баллов; стеноз 20–50% – 2 балла; 50–70% – 3 балла; 70% и более (гемодинамически значимый стеноз) – 4 балла.

Для определения уровня общего и десиалированного апоВ-100 в плазме крови использовали твердофазный лектин-иммуноферментный метод, основанный на связывании модифицированных липопротеидов с RCA120 (Ricinus communis agglutinin), иммобилизованного в лунках планшета (Nunc, Roskilde, Дания), с последующим их выявлением и количественной оценкой с помощью меченых пероксидазой анти-апоВ поликлональных антител. В лунки вносили по 100 мкл раствора RCA120 в изотоническом фосфатном буфере (ИФБ) в концентрации 30 мкг/мл и инкубировали в течение 2 ч при 37 °С. Затем лунки четыре раза промывали в ИФБ, содержащем 2 г/л бычьего сывороточного альбумина (БСА), вносили по 100 мкл меченных пероксидазой поликлональных антител (1 мкг/мл) и инкубировали 1 ч при комнатной температуре. Затем лунки снова промывали раствором ИФБ/БСА и вносили сыворотку крови (разведение 1:6000) для определения десиалированного апоВ-100, а для общего – в разведении 1 : 10 000 в ИФБ и инкубировали в течение 2 ч при 20 °С. Последующее проявление проводили добавлением цитратного буфера (рН 4,5), содержащего ортофенилендиамина и перекись водорода, инкубировали 30 мин при 20 °С. Реакцию останавливали добавлением серной кислоты. Оптическую плотность измеряли при длине волны 492 нм на многоканальном спектрофотометре (Multiscan Bichromatic; Labsystems, Хельсинки, Финляндия). В качестве стандартов для титрования при ИФА использовали: для общего апоВ-100 – ЛПНП, полученные из донорской крови методом ультрацентрифугирования [21]; для десиалированного апоВ-100 – десиалированные ЛПНП, выделенные из ЛПНП больных ИБС (полученных тем же методом ультрацентрифугирования) методом аффинной хроматографии на RCA120-сефарозе [22]. Для выделения ЦИК к 200 мкл сыворотки пациента добавляли 5% раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 г/моль (E. Merck, Германия) в изофосфатном изотоническом буфере (рН 7,2) и инкубировали в течение 18 ч при комнатной температуре. Опсонизированные иммунные комплексы, содержащие цмЛПНП, осаждали центрифугированием, преципитат трижды промывали изотоническим фосфатным буфером, содержащим 2,5% ПЭГ-6000, рН 7,2, и определяли в преципитате абсолютное содержание ОХС ферментативным методом с исполь-

зованием наборов «Холестерин-1-Ольвекс» («Ольвекс Диагностикум», Россия) [23].

Статистическую обработку материала проводили с помощью χ^2 -критерия, t-критерия и однофакторного дисперсионного анализа, коэффициента корреляции Пирсона r . Различия принимались за достоверные при вероятности принятия нуль-гипотезы (уровне значимости) $p < 0,05$.

Результаты

Основная группа наблюдения включала 81 больного. Больные получали лечение ПГ ($n=81$), из них 36 человек страдали СД 2-го типа. Всем пациентам проводился контроль клинико-лабораторных параметров. Основная клинико-лабораторная характеристика приведена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных

Показатель	ПГ ($n=45$)	СД 2-го типа и ПГ ($n=36$)
Гемоглобин, г/л	103,93±2,09	99,72±3,39
Креатинин, мкмоль/л	572,8±60,4	635,7±76,4
ОХС, ммоль/л	4,798±0,139	5,811±0,174*
ТГ, ммоль/л	2,030±0,080	2,250±0,090*

Примечание. Здесь и в табл. 2 результаты представлены в виде среднего значения ± ошибка среднего; * – различия достоверны по сравнению с группой с СД 2-го типа и ПГ ($p < 0,05$).

Группы больных не имели статистически значимых различий по лабораторным данным, кроме нарушений липидного обмена. Группа пациентов с СД 2-го типа имела более высокие значения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ ($p < 0,05$).

Результаты цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) выявило увеличение толщины ИМК у всех пациентов на ПГ, однако в группе больных СД толщина оказалась больше на 13% ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без СД, получающими ПГ. Также выявлено, что в группе пациентов с СД 2-го типа преобладают бляшки со стенозом до 50%, по сравнению с группой без СД, при уровне значимости 0,05. По остальным параметрам группы пациентов достоверно не различались.

В когорте пациентов с СД 2-го типа выявлен повышенный уровень цмЛПНП в сравнении с пациентами, не страдающими СД и получающими ПГ. Частота встречаемости достоверно выше для десиалированного апоВ-100 – на 46% у больных с СД на гемодиализе по сравнению с группой без СД, соответственно ($p < 0,05$; табл. 2).

В нашем исследовании получены результаты по ЦИК-ЛПНП. В крови пациентов, страдающих СД 2-го типа и находящихся на ПГ, выявлено повышение уровня ЦИК-ЛПНП на 39% ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами без СД на ПГ (см. табл. 2).

Таблица 2. Изменение некоторых метаболических показателей в плазме крови у пациентов с СД 2-го типа на программном гемодиализе

Параметры	ПГ	СД 2-го типа и ПГ
Десиалированный апоВ, мг/дл	19,8±11,3	28,2 ±12,4*
ЦИК-ЛПНП, мкг/мл	22,0±9,0	29,5 ±12,0*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой с СД 2-го типа и ПГ ($p < 0,05$).

Проведена оценка взаимосвязи между выявленными атеросклеротическими изменениями и уровнем цмЛПНП в обследуемых группах. Для статистического анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона. При сопоставлении концентрации десиалированного апоВ-100 и параметров ЦДС БЦА установлена средней силы корреляционная связь у пациентов с СД 2-го типа ($r=0,325$). Установлена также средней силы корреляционная связь между уровнем ОХС и наличием стенозов до 50% у больных СД 2-го типа ($r=0,465$). Не получено статистического отклика между концентрациями ЦИК-ЛПНП и атеросклеротическим изменением сосудов ни у больных с СД 2-го типа ($r=-0,227$), ни у пациентов без СД на ПГ ($r=-0,135$) соответственно.

Вместе с тем у пациентов с СД 2-го типа, получающих ПГ, острый инфаркт миокарда развивался на 79% чаще, чем в группе без СД ($p<0,05$).

Обсуждение

В настоящее время нет сомнений, что цмЛПНП являются атерогенными для стенки сосудов. Во множестве российских и зарубежных исследований [24] показано, что подфракции цмЛПНП из крови больных ИБС обладали способностью вызывать накопление ХС в культивируемых клетках интимы аорты человека. Эти исследования позволили предположить, что цмЛПНП определяют атерогенные свойства всей фракции ЛПНП пациентов с атеросклерозом. Были также изучены физические свойства цмЛПНП, которые характеризовались пониженным содержанием сиаловой кислоты (десиалирование), маннозы и других сахаров. Данные исследования внесли большой вклад в понимание процессов модификации ЛПНП за последнее десятилетие.

Преждевременному появлению и развитию атеросклероза способствует влияние гипергликемии. В связи с вышеизложенным нам было интересно изучить пациентов, страдающих СД 2-го типа и находящихся на ПГ, и оценить влияние этих факторов на липидный обмен и развитие атеросклероза. Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой концентрации десиалированного апоВ-100 у пациентов с СД 2-го типа, чем у пациентов без СД. Это согласуется с результатами исследования И.А. Собенина и соавт., в котором определена достоверно более высокая концентрация десиалированного апоВ-100 [25]. Также в исследованиях А.Н. Орехова и соавт. показано, что десиалированные апоВ-100 являются еще одним известным типом цмЛПНП, которые утрачивают значительную часть сиаловой кислоты, что делает их способными вызывать массивное накопление липидов в гладкомышечных клетках интимы [26]. Дальнейшие клинические исследования показали, что ЛПНП от пациентов с атеросклерозом характеризуются сниженным содержанием сиаловой кислоты, причем уровень сиаловой кислоты обратно коррелирует с атерогенными эффектами ЛПНП, что также наблюдается у больных СД 2-го типа.

В большинстве исследований, связанных с проблемами атеросклероза, акцент делается на анализе толщины интимо-медиального слоя. Мы в своем исследовании также оценивали наличие и размер АТБ. При анализе толщины ИМК при помощи ЦДС БЦА выявлено ее увеличение у всех пациентов на ПГ, однако в группе больных СД толщина оказалась больше на 13% ($p<0,05$), по сравнению с пациентами без СД на ПГ. Такая незначительная разница может говорить о том, что у пациентов на ПГ есть такой отягощающий фактор, как прогрессирование ХПН, что

также является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [27]. Как указано выше, во многих исследованиях показано, что атеросклероз сонных артерий является независимым прогностическим фактором смертности пациентов на ПГ [28]. Таким образом, при СД атеросклероз имеет достоверно большую частоту проявления [29]. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы по этому вопросу. В исследовании А. Kato и соавт. показано, что ХПН является независимым прогностическим фактором смертности пациентов на ПГ за счет атерогенного потенциала [30]. Можно сделать вывод, что у больных СД на гемодиализе подвергаются модификации белки и фосфолипидные компоненты ЛПНП, все это приводит к изменениям их клиренса и повышает их подверженность окислительной модификации при СД 2-го типа. Как следствие, цмЛПНП плохо распознаются специфическими рецепторами, но узнаются преимущественно сквэнджер-рецепторами макрофагов. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что при СД 2-го типа и прогрессировании ХПН происходит химическое модифицирование ЛПНП, что способствует ускоренному развитию атеросклероза. Данный факт подтвержден в мировой литературе [31].

Предполагается, что ЦИК-ЛПНП также принимают участие в развитии атеросклероза на ранних стадиях [32]. ЦИК-ЛПНП найдены в крови пациентов при различных ССЗ. В течение последних десятилетий разрабатывалась аутоиммунная гипотеза атеросклероза, признающая важность роли аутоантител против цмЛПНП и ЦИК-ЛПНП [33]. Присутствие в крови ЦИК-ЛПНП у пациентов с атеросклерозом и СД 2-го типа может объясняться иммунным ответом, который индуцировался присутствием цмЛПНП. Эти выводы подтверждены в нашем исследовании: обнаружено повышение цмЛПНП и ЦИК-ЛПНП. В работе В. Gonen и соавт. описали атерогенность ЛПНП-содержащих иммунных комплексов [34]. При более детальном изучении ЦИК-ЛПНП выявлено наличие ЛПНП с измененными свойствами, т. е. модифицированных ЛПНП, что может быть обнаружено у пациентов с СД 2-го типа на ПГ. Также показано, что увеличение размеров иммунных комплексов ведет к заметному увеличению их атерогенного потенциала.

При СД 2-го типа повышен риск таких состояний, как ИБС, инфаркт миокарда, АГ, острое нарушение мозгового кровообращения. В исследовании F. Numano и соавт. также показано, что в группе пациентов с СД и ХБП превалировали ИБС и острый инфаркт миокарда [35]. Данная группа пациентов с ХБП и СД рассматривается как группа высокого риска развития ССО. В литературе неоднократно обсуждался вопрос о том, что нарушение функции почек является независимым предиктором ССО и риска смерти, а наличие СД 2-го типа ухудшает прогнозы за счет окислительной модификации белков и липидов [36].

Результаты исследований, в том числе и собственного, позволяет заключить, что у больных СД 2-го типа на ПГ отмечается повышение уровня цмЛПНП, что подчеркивает роль гипергликемии. Отмечается слабая связь между цмЛПНП и атеросклерозом. Не получено статистической связи между ЦИК-ЛПНП и сердечно-сосудистыми катастрофами. Данное исследование проводилось на пациентах с доказанными атеросклерозом и СД, влияние ХПН на изученные показатели прежде не оценивалось.

Несмотря на большое количество работ, посвященных данной проблеме, многие вопросы, связанные с модификацией ЛПНП, требуют дальнейшего углубленного изучения. Это обуславливает актуальность данной проблемы и разработки методов диагностики.

Заключение

Атеросклероз и СД 2-го типа занимают лидирующие позиции среди неинфекционных заболеваний, и 80% больных СД умирают от сердечно-сосудистой патологии. Как показывают многочисленные исследования, важнейшую роль при СД 2-го типа играют окислительный стресс и связанные с ним процессы модификации ЛПНП. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли модификации ЛПНП и ЦИК в атерогенезе и позволяют рассматривать уровень модифицированных ЛПНП в качестве независимого фактора риска развития атеросклероза. Полу-

ченные нами результаты свидетельствуют о более выраженной модификации ЛПНП у больных СД 2-го типа на ПГ в сравнении с больными без СД на ПГ, а также более значимое увеличение толщины ИМК у этих пациентов, что позволяет объяснить высокую сердечно-сосудистую летальность у больных СД 2-го типа на ПГ и с ускоренным развитием атеросклероза.

Рукопись является частью диссертационной работы Арчаковой Т.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Эндокринология. Клинические рекомендации. 2-е изд., исправленное и дополненное Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 318 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya. Klinicheskie rekomendacii* [Endocrinology. Clinical recommendations]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 318 p. (In Russ.)].
- Зубкова С.Т. Факторы риска атеросклероза у больных с сахарным диабетом. *Здоровье Украины*. 2013;(2):24-25 [Zubkova ST. Risk factors for atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. *Zdorov'e Ukrainy = Health of Ukraine*. 2013;(2):24-25 (In Russ.)].
- Souvik S, Stephen M. Risk Factors for Progression of Aortic Atheroma in Stroke and Transient Ischemic Attack Patients. *Stroke*. 2002;33:930-935. doi: 10.1161/01.STR.0000014210.99337.D7
- Отс М., Пехтер У. Преждевременный атеросклероз при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2002;4(3):210-213 [Ots M, Pekhter U. Premature Atherosclerosis in Chronic Renal Failure. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2002;4(3):210-213 (In Russ.)].
- Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:978-983. doi: 10.1161/01.ATV.16.8.978
- Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology*. 1993;(82):137-152. doi: 10.1159/000175864
- Griffith RL, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med*. 1988;168(3):1041-1059. doi: 10.1084/jem.168.3.1041
- Zakiev ER, Sobenin IA, Sukhorukov VN, Myasoedova VA, Ivanova EA, Orekhov AN. Carbohydrate composition of circulating multiple-modified low-density lipoprotein. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:379-385. doi: 10.2147/vhrm.s112948
- Zakiev ER, Sukhorukov VN, Melnichenko AA, Sobenin IA, Ivanova EA, Orekhov AN. Lipid composition of circulating multiple-modified low density lipoprotein. *Lipids Health Dis*. 2016;15:134. doi: 10.1186/s12944-016-0308-2
- Sobenin IA, Tertov VV, Orekhov AN. Atherogenic modified LDL in diabetes. *Diabetes*. 1996;45(3):S35-S39. doi: 10.2337/diab.45.3.s35
- Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Nat Acad Sci U. S. A*. 1989;86(4):1372-1376. doi: 10.1073/pnas.86.4.1372
- Piarulli F, Lapolla A, Sartore G. Autoantibodies Against Oxidized LDLs and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:653-657. doi: 10.2337/diacare.28.3.653
- Orekhov AN, Bobryshev YV, Sobenin IA, Melnichenko AA, Chistiakov DA. Modified low density lipoprotein and lipoprotein-containing circulating immune complexes as diagnostic and prognostic biomarkers of atherosclerosis and type 1 diabetes macrovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15:12807-12841. doi: 10.3390/ijms150712807
- Virella G, Lopes-Virella MF. The role of the immune system in the pathogenesis of diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:126. doi: 10.3389/fendo.2014.00126
- Hunt KJ, Baker N, Cleary P, Backlund JY, Lyons T, Jenkins A, Virella G, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;231:315-322. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.027
- Ketelhuth DF, Hansson GK. Modulation of autoimmunity and atherosclerosis – common targets and promising translational approaches against disease. *Circ J*. 2015;79(5):924-933. doi: 10.1253/circj.cj-15-0167
- Lovre D, Shah S, Sihota A, Fonseca VA. Managing diabetes and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:237-257. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.006
- Winocour PH. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabet Med*. 2018;35:300-305. doi: 10.1111/dme.13564
- Burut DF, Karim Y. The role of immune complexes in atherogenesis. *Angiology*. 2010;61(7):679-689. doi: 10.1177/0003319710366124
- Virella G, Lopes-Virella MF. The pathogenic role of the adaptive immune response to modified LDL in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:76. doi: 10.3389/fendo.2012.00076
- Lindgren FT. Preparative ultracentrifugal laboratory procedures and suggestions for lipoprotein analysis. In: Perkins ED, ed. Analysis of lipids and lipoproteins. New York: American Oil Chemical Society; 1975. P. 205-224.
- Tertov VV, Sobenin IA, Tonevitsky AG, Orekhov AN, Smirnov VN. Isolation of atherogenic modified (desialylated) low density lipoprotein from blood of atherosclerotic patients: separation from native lipoprotein by affinity chromatography. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;167(3):1122-1127. doi: 10.1016/0006-291x(90)90639-5
- Sobenin IA, Tertov VV, Koschinsky T, Bunting CE, Slavina ES, Dedov II, Orekhov AN. Modified low density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. *Atherosclerosis*. 1993;100:41-54. doi: 10.1016/0021-9150(93)90066-4
- Campbell DJ, Neal BC, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al. Low-density lipoprotein particles and risk of intracerebral haemorrhage in subjects with cerebrovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(3):413-418. doi: 10.1097/hjr.0b013e328010f275
- Tertov VV, Mukhin DN, Mikhallenko IA. Modification of low density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells: discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;162:206-211. doi: 10.1016/0006-291x(89)91982-7
- Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson HC, Witztum JL. Glycosylation of low-density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocytederived macrophages. *Diabetes*. 1988;37(5):550-557. doi: 10.2337/diabetes.37.5.550
- Tanaka M, Abe Y, Furukado S, Miwa K, Sakaguchi M, Sakoda S, Kitagawa K. Chronic Kidney Disease and Carotid Atherosclerosis. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(1):47-51. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.018
- Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994;108:111-126. doi: 10.1016/0021-9150(94)90106-6

29. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77-82. doi: 10.2337/diaclin.26.2.77
30. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;64(4):1472-1479. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00205.x
31. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Nat Acad Sci*. 1994;91(20):9441-9445. doi: 10.1073/pnas.91.20.9441
32. Klimov AN, Denisenko AD, Popov AV. Lipoprotein-antibody immune complexes their catabolism and role in foam cell formation. *Atherosclerosis*. 1985;58(1-3):1-15. doi: 10.1016/0021-9150(85)90051-6
33. Бабинцева Я.Д., Сергеева А.М., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Атерогенез у человека – клинические аспекты циркулирующих иммунных комплексов. *Клиническая медицина*. 2016;94(5):325-332
- [Babintseva JD, Sergeeva AM, Karagodin VP, Orekhov AN. Atherogenesis in humans – the clinical aspects of circulating immune complexes. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2016;94(5):325-332 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-325-332
34. Gonen B, Fallon JJ, Baker SA. Immunogenicity of malondialdehyde-modified low density lipoproteins: studies with monoclonal antibodies. *Atherosclerosis*. 1987;65:265-272. doi: 10.1016/0021-9150(87)90042-6
35. Numano F, Tanaka A, Makita T, Kishi Y. Glycated lipoprotein and atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1997;811:100-114. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51993.x
36. Galle J, Wanner C. Modification of Lipoproteins in Uremia: Oxidation, Glycation and Carbamoylation. *Mineral Electrol Metab*. 1999;25:263-268.

Поступила 10.04.2018

Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете

В.З. ЛАНКИН¹, А.К. ТИХАЗЕ¹, Г.Г. КОНОВАЛОВА¹, О.А. ОДИНОКОВА², Н.А. ДОРОШУК¹, И.Е. ЧАЗОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Комплексное изучение окислительных повреждений молекул биополимеров крови (белков и нуклеиновых кислот) при сахарном диабете 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. В крови 50 больных СД2 и 25 пациентов без нарушений углеводного обмена определяли: уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛПНП) иммунохимическим методом, содержание SH-групп в белках плазмы крови, активность Cu,Zn-супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах, длину теломерных повторов в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) лейкоцитов, уровень конечного продукта деструкции ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанидина (8-охо-dG) в плазме и моче.

Результаты и обсуждение. Показано, что при СД2 происходит повышение уровня окЛПНП и снижение содержания SH-групп в белках и пептидах плазмы крови, что свидетельствует о развитии окислительного стресса. Кроме того, у больных СД2 выявлена карбонил-зависимая модификация эритроцитарной СОД, а также окислительная деструкция ДНК (уменьшение длины теломеров в лейкоцитах и увеличение уровня 8-охо-dG в плазме крови и моче).

Заключение. Впервые на основании определения комплекса корректных показателей выявлена множественная окислительная модификация биополимеров крови (белков и ДНК) при СД2.

Ключевые слова: окислительный/карбонильный стресс, окисленные липопротеиды низкой плотности, Cu,Zn-супероксиддисмутаза, окислительная деструкция ДНК, сахарный диабет 2-го типа.

Oxidative and carbonyl stress as a factors of the modification of proteins and DNA destruction in diabetes

V.Z. LANKIN¹, A.K. TIKHAZE¹, G.G. KONOVALOVA¹, O.A. ODINOKOVA², N.A. DOROSHCHUK¹, I.E. CHAZOVA¹

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the oxidative damage of biopolymers (proteins and nucleic acids) in blood of patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. In the blood of 50 patients with DM and 25 patients without disorders of carbohydrate metabolism were estimated: the level of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) by immunochemical method, the content of SH-groups in plasma proteins, the activity of Cu, Zn-superoxide dismutase (SOD) in erythrocytes, the length of telomere in leukocyte DNA, the level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-охо-dG) in plasma and urine.

Results and discussion. It is shown that in DM patients the level of oxLDL increases and the content of SH-groups in proteins and peptides of the blood plasma decreases, which indicates the development of oxidative stress. In addition, a carbonyl-dependent modification of erythrocyte SOD was detected in DM patients, as well as oxidative DNA destruction (decrease in telomere length in leukocytes and an increase in the level of 8-охо-dG in blood plasma and urine).

Conclusion. On the basis of the definition of a complex of correct indicators, a multiple oxidative modification of biopolymers of blood (proteins and DNA) was detected in patients with DM.

Keywords: oxidative/carbonyl stress, oxidized low-density lipoprotein, Cu, Zn-superoxide dismutase, oxidative DNA destruction, type 2 diabetes mellitus.

АФК – активные формы кислорода

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МДА – малоновый диальдегид

окЛПНП – окисленные липопротеиды низкой плотности

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – 2-тиобарбитуровая кислота

8-охо-dG – 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин

HbA1c – гликированный гемоглобин

RCS – активные формы карбониллов (reactive carbonyl species)

TBARS – вещества, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой (thiobarbituric acid-reactive substances)

Окислительный стресс (усиленное образование продуктов свободнорадикального окисления и/или снижение их утилизации) индуцирует возникновение и развитие таких патологий, как атеросклероз и сахарный диабет (СД) [1–4]. Ранее нами показано, что у больных СД 2-го типа (СД2) с выраженными нарушениями углеводного обмена окисленность липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) плазмы крови достигает экстремальных значений по сравнению с аналогичным показателем у больных атеросклерозом с гиперлипидемией [2, 3]. Одной из основных причин этого может быть бо-

лее интенсивное образование и накопление реакционно-способных форм карбониллов (reactive carbonyl species – RCS) при диабетической гипергликемии вследствие соокисления ненасыщенных липидов и шестиатомных сахаров, а также автоокисления и других окислительных превращений глюкозы [2, 5]. Таким образом, интенсификация свободнорадикального окисления при СД2 неизбежно должна приводить к неконтролируемому накоплению RCS, т. е. к переходу окислительного стресса в карбонильный стресс. Природные низкомолекулярные дикарбонилы (такие как малоновый

диальдегид – МДА, глиоксаль и метилглиоксаль), образующиеся в качестве вторичных продуктов свободнорадикального окисления полиеновых липидов и углеводов [5, 6], способны легко реагировать с аминокислотами биополимерами, включая белки и нуклеиновые кислоты, что приводит к их модификации и нарушению нормального метаболизма [3, 4]. Как мы предположили ранее, накопление RCS может провоцировать модификацию ключевого антиоксидантного фермента – Cu,Zn-супероксиддисмутазы (СОД), что должно приводить к уменьшению его активности [7]. В условиях повышенного образования активных форм кислорода (АФК) и органических гидропероксидов в условиях снижения их утилизации при СД 2-го типа свободнорадикальные реакции могут развиваться по автокаталитическому механизму, что создает уникальную возможность для исследования экстремальных проявлений окислительного/карбонильного стресса при такой «свободнорадикальной патологии», как СД [3–5]. Окислительный катаболизм молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), запускаемый при накоплении АФК и RCS, сопровождается уменьшением длины теломерных повторов в делящихся клетках [8, 9] и образованием конечного продукта деструкции нуклеиновых кислот 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-охо-dG) [9, 10], обнаруживаемого в плазме крови и экскретируемого с мочой. Исходя из этого, нам представлялось важным в рамках комплексного исследования группы больных СД2 с нарушениями углеводного обмена провести одновременное изучение параметров, определяющих выраженность окислительного/карбонильного стресса, равно как и показателей, характеризующих влияние свободнорадикальных процессов на окислительную модификацию белков и окислительный катаболизм молекул ДНК, также отражающих проявление окислительного/карбонильного стресса.

Материалы и методы

В исследовании использовали образцы клинического материала, полученные от наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России пациентов ($n=25$; 16 мужчин и 9 женщин; средний возраст – $62,4 \pm 1,89$ года) с гипертонической болезнью (с медикаментозно компенсированным в пределах целевых значений уровнем артериального давления) и с ишемической болезнью сердца при отсутствии ишемии миокарда на момент включения в исследование (группа сравнения, контроль). Опытную группу составили больные СД2 с выраженными нарушениями углеводного обмена ($n=50$; 26 мужчин и 24 женщины; средний возраст – $61,2 \pm 1,85$ года), выявленные при обследовании в эндокринологическом отделении ГКБ №67 г. Москвы. Обе группы сопоставимы по возрасту ($p < 0,05$) и соотношению мужчин

и женщин. Образцы крови отбирали натощак, используя в качестве антикоагулянта и антиоксиданта ЭДТА (1 мг/мл), после чего получали плазму крови в рефрижераторной центрифуге Sigma 3-16KL (4000 об/20 мин); кроме того, отбирали пробы утренней мочи. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли *ex tempore* методом капиллярного электрофореза на приборе Capillarys 2 фирмы Sebia (Франция). В качестве информативного показателя, характеризующего выраженность окислительного стресса [3, 5], использовали уровень окисленных ЛПНП (окЛПНП) в плазме крови, который определяли иммунохимическим методом при помощи тест-наборов фирмы Mercodia (Швеция), содержащих моноклональные антитела mAb-4E6 к МДА-модифицированным ЛПНП [3]. Об окислительной модификации белков судили по изменению уровня восстановленных тиолов, который определяли с помощью реактива Ellman [11], а также по изменению активности эритроцитарной СОД [7], измеряя ее с помощью тест-наборов SOD Activity Kit фирмы Cayman Chemical Company (США), в которых используется наиболее адекватный метод определения (генерирование субстрата реакции – супероксидного радикала – осуществляется ферментативно в системе ксантин–ксантиноксидаза) [7]. Содержание маркера окислительного стресса – продукта окислительной деструкции молекул ДНК 8-охо-dG – в плазме крови и моче определяли иммунохимическим методом с помощью тест-наборов фирмы Trevigen (США). Все измерения проводили на планшетном спектрофотометре BioTek EL808 (США). ДНК из моноцитов крови выделяли с использованием набора «ДНК-Экстракт 1» (ЗАО «Синтол», Россия). Длину теломерных повторов хромосом моноцитов определяли модифицированным методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Амплификацию в реальном времени проводили на анализаторе нуклеиновых кислот «АНК-32» (Россия) [12]. Исследование всех образцов повторяли трижды. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 21.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Основные результаты исследования приведены в **таблице**. Из представленных в ней данных можно видеть, что у обследованных больных СД2 выявлены выраженные нарушения углеводного обмена. Уровень гликированного гемоглобина у этих больных в 2,3 раза превышал таковой в контрольной группе. Как и следовало ожидать, у этих больных также наблюдалось существенное увеличение (почти в 1,5 раза) уровня окЛПНП в плазме крови, что свидетельствует не только о наличии у них окислительного стресса, но и об окислительной модификации апопротеина В-100 частиц ЛПНП [2, 3] (**см. таблицу**). Окисление восстановленных тиолов служит характерным проявлением окислительного стресса *in vivo*. В соответствии с этим, в белках и пептидах плазмы крови больных СД2 выявлено снижение уровня восстановленных тиолов на 20% (**см. таблицу**). Нами отмечено, что активность эритроцитарной СОД у больных СД2 снижается [7], причем этот факт подтвержден в настоящем исследовании (**см. таблицу**) и, вероятно, связан с модификацией молекул фермента при взаимодействии с RCS.

Сведения об авторах:

Ланкин Вадим Зиновьевич – д.б.н., проф., гл.н.с., и.о. руководителя отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии

Тихазе Алла Карловна – д.м.н., проф., гл.н.с. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии

Одиноква Ольга Александровна – аспирант каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дорожук Наталья Александровна – врач-лаборант лаб. медицинской генетики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии

Контактная информация:

Коновалова Галина Георгиевна – к.б.н., с.н.с. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(495)414-65-17, +7(985)863-10-78; e-mail: gavakon5050@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0172-9472

Показатели окислительного и карбонильного стресса у больных СД2 с выраженными нарушениями углеводного обмена

Параметр	Группы исследованных пациентов	
	контроль (без нарушений углеводного обмена)	СД2
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	4,6±0,05	10,7±0,29 ($p<0,0001$)
окЛПНП, ед/л	51,6±3,68	73,2±3,42 ($p<0,0001$)
Содержание восстановленных тиолов, мкмоль/мл	0,515±0,015	0,413±0,002 ($p<0,0001$)
Активность СОД в эритроцитах, ед/г Нб	1564±25,8	1297±22,3 ($p<0,001$)
Относительная длина теломеров в моноцитах, %	110,4±1,33	75,9±1,29 ($p<0,0001$)
Содержание 8-оксигуанина в плазме крови, нмоль/л	24,9±0,26	27,2±0,23 ($p<0,001$)
Содержание 8-оксигуанина в моче, нмоль/л	60,4±1,50	65,1±0,15 ($p<0,001$)

Примечание. p – достоверность отличий от контроля.

Доказательством этого являются результаты наших экспериментов, в которых инкубация эритроцитов человека в присутствии глиоксала и метилглиоксала приводит к ингибированию внутриклеточной Cu,Zn-СОД (рис. 1). Из этого следует, что низкомолекулярные RCS легко проникают через клеточную мембрану и могут вызывать окислительную модификацию ферментов, сопровождающуюся ингибированием их активности. Полученные данные также свидетельствуют о том, что активность СОД в эритроцитах больных СД2 находится в обратной корреляции ($r=-0,652$; $p<0,0001$; $n=44$) с уровнем гликированного гемоглобина (рис. 2), т. е. снижение активности фермента у больных СД2 в значительной степени определяется развитием карбонильного стресса. Нами проведено комплексное исследование окислительного катаболизма ДНК, в котором выявлено весьма существенное (в 1,5 раза) уменьшение длины теломерных повторов ДНК в лейкоцитах крови больных СД2 (см. таблицу). Это можно объяснить тем, что теломерные участки молекул ДНК подвержены деструкции под действием окислительного стресса в большей степени, чем несущие генетическую информацию последовательности ДНК в хромосомах [9]. Одновременно мы наблюдали достоверное увеличение уровня продукта катаболизма ДНК – 8-охо-dG – как в плазме крови, так и в моче обследованных больных СД2 (см. таблицу).

Обсуждение

Ранее нами показано, что экспериментальный диабет у животных может быть вызван провоцируемым АФК повреждением β -клеток при одновременном снижении активности антиоксидантных ферментов в поджелудочной железе [13–15]. Одновременно установлено, что фенольный антиоксидант пробукол может обладать выраженным протективным действием [13, 15]. Наличие окислительного стресса при СД2 постулировано в раннем обзоре [16] и в ряде последующих публикаций [17–20] на основании косвенных показателей, преимущественно вследствие регистрации повы-

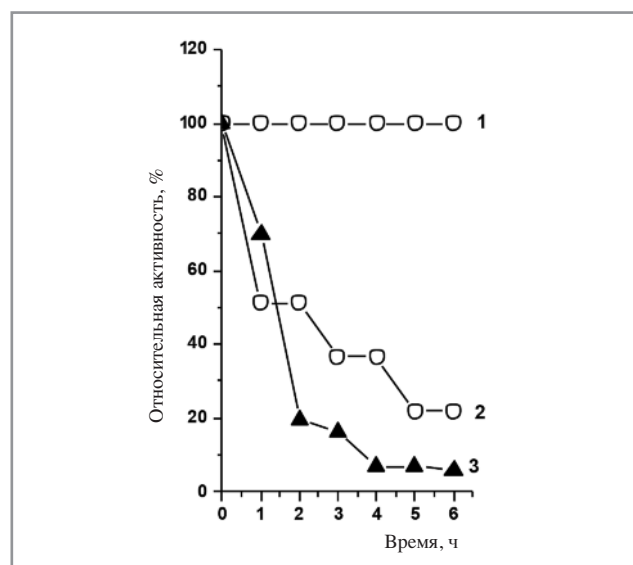


Рис. 1. Влияние природных низкомолекулярных дикарбониллов на активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах человека *in vitro*.

1 – активность нативной Cu,Zn-СОД в эритроцитах человека (для получения эритроцитов использовали кровь практически здоровых доноров) в процессе инкубации в течение 6 ч в изотоническом К,Na-фосфатном буфере pH 7,4 (без добавок); 2 – изменение активности Cu,Zn-СОД в эритроцитах человека в процессе инкубации в присутствии 10 мМ метилглиоксала* в течение 6 ч в изотоническом К,Na-фосфатном буфере pH 7,4; 3 – изменение активности Cu,Zn-СОД в эритроцитах человека в процессе инкубации в присутствии 10 мМ глиоксала* в течение 6 ч в изотоническом К,Na-фосфатном буфере pH 7,4.

* – клетки инкубировали в присутствии 10 мМ дикарбониллов в течение 1–6 ч, после чего трижды отмывали изотоническим буфером, лизировали в 5 мМ К,Na-фосфатном буфере pH 7,4 и активность Cu,Zn-СОД определяли, как описано выше.

шенного уровня МДА в плазме крови больных. Тем не менее реакция с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК), использованная в этих работах для анализа содержания МДА, обладает низкой специфичностью, поскольку с ТБК в условиях определения могут реагировать различные вещества плазмы крови, отличные от МДА [21]. В связи с этим в литературе при такого рода анализах предлагается говорить не об определении МДА, а об анализе веществ, реагирующих с ТБК (thiobarbituric acid-reactive substances – TBARS). Таким образом, повышенный уровень TBARS не может рассматриваться в качестве надежного критерия интенсификации свободнорадикальных реакций, т. е., строго говоря, наличие окислительного/карбонильного стресса при СД2 на основании только этого показателя не может считаться окончательно установленным. К сожалению, анализ содержания первичных продуктов свободнорадикального окисления – липогидропероксидов, повышенный уровень которых однозначно может свидетельствовать о развитии окислительного стресса, – крайне немногочисленны ввиду трудностей проведения подобных измерений. О повышении уровня липогидропероксидов в плазме крови больных СД2 сообщено в работе [22], причем экстремально высокий уровень этих первичных продуктов свободнорадикального окисления выявлен также и нами в ЛПНП плазмы крови больных СД2 с выраженными нарушениями углеводного обмена [23]. В соответствии с нашими наблюдениями, весьма информативным маркером

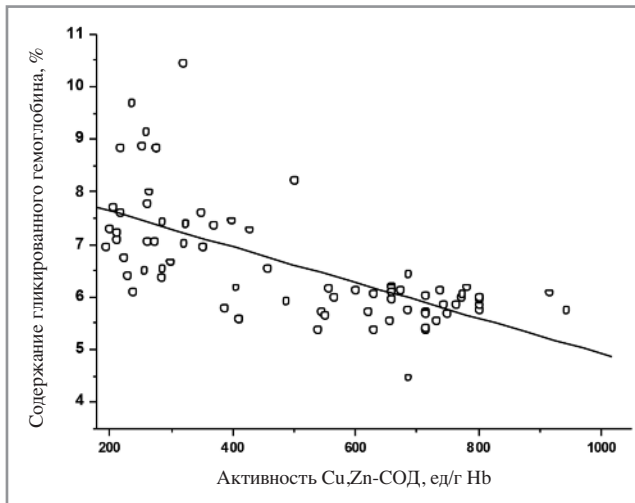


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина и активностью Cu,Zn-СОД в эритроцитах больных СД2 (исследование проведено с использованием образцов крови, полученных от 44 больных СД2 до проведения сахароснижающей терапии и через 2–3 мес после ее окончания).

окислительного стресса может быть уровень окЛПНП (МДА-модифицированных ЛПНП) [3, 4]. Действительно, в настоящей работе у больных СД2 нами выявлен значительно повышенный уровень окЛПНП (см. таблицу). Окислительный стресс сопровождается снижением уровня восстановленных тиолов в белках и пептидах крови [4]. Данные таблицы свидетельствуют о достоверном снижении уровня SH-групп в плазме крови в нашем исследовании, что находится в соответствии с данными других авторов по определению этих продуктов в эритроцитах больных СД2 [18, 19]. Сведения об отсутствии снижения SH-групп в плазме крови больных СД2 в литературе также имеются [24]. Данные об активности эритроцитарной СОД у больных СД2 достаточно противоречивы: в отдельных работах отмечено как увеличение [25], так и снижение [7, 26] активности этого фермента у больных СД2. Если увеличение активности СОД у больных СД2 представляется труднообъяснимым, то снижение активности этого фермента при диабете может быть связано с активным карбонилированием белков [24, 27], в котором могут участвовать накапливающиеся при СД2 в плазме крови низкомолекулярные дикарбонилы, подобные глиоксалу и метилглиоксалу [7, 28]. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что инкубация нативных эритроцитов здоровых доноров с глиоксалем и метилглиоксалем сопровождается прогрессирующим падением активности СОД в красных кровяных клетках (см. рис. 1). Эти результаты показывают, что низкомолекулярные дикарбонилы легко диффундируют через эритроцитарную мембрану и вызывают альдегид-зависимую модификацию молекулы фермента, сопровождающуюся ингибированием его ак-

тивности. Можно полагать, что снижение активности СОД под действием дикарбониллов служит характерным проявлением карбонильного стресса, сопутствующего развитию СД2. Действительно, нами выявлена значимая обратная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и активностью эритроцитарной СОД у обследованных больных СД2 (см. рис. 2). Таким образом, представленные нами данные (окислительная модификация апопротеина В-100 и СОД, а также окисление сульфгидрильных групп белков и пептидов) убедительно доказывают наличие окислительного/карбонильного стресса как фактора развития СД2. Следует отметить, что окислительная модификация биополимеров при СД2 затрагивает не только полипептиды, но и нуклеиновые кислоты. В частности, нами обнаружено значительное уменьшение длины теломерных повторов в ДНК лейкоцитов плазмы крови у больных СД2 (см. таблицу), что соответствует данным литературы [29]. Окислительное повреждение молекул ДНК при СД2 подтверждает обнаруженное нами увеличение уровня конечного продукта деструкции ДНК – 8-охо-dG – в плазме крови и моче пациентов с СД2 (см. таблицу). Аналогичные данные ранее получены и другими исследователями [30, 31]. Несмотря на то что наличие отдельных факторов, свидетельствующих о развитии окислительного/карбонильного стресса при СД2, отмечено в работах ряда авторов (см. выше), комплексного исследования ключевых параметров окислительных модификаций полипептидов и нуклеиновых кислот при СД2 в рамках одного исследования ранее не проводилось.

Заключение

Таким образом, проведенное нами комплексное исследование группы больных СД2 с выраженными нарушениями углеводного обмена впервые выявило множественные нарушения, которые могут быть объяснены исключительно развитием окислительного и карбонильного стрессов при этом заболевании. Отмеченные нами определенная противоречивость и методическая несостоятельность некоторых ранее выполненных исследований до сих пор не позволяли представить последовательность и значимость окислительных повреждений биополимеров у больных СД2 на молекулярном уровне. Выявленная в нашей работе корреляционная зависимость между активностью эритроцитарной СОД и уровнем гликированного гемоглобина у пациентов с СД2, вероятно, может служить основой создания теста для определения дополнительного биохимического маркера СД2. Можно согласиться с авторами обзора литературы [32] в том, что врачи должны искать подходы для медикаментозного уменьшения окислительного стресса в процессе развития СД2, для чего необходимы сведения о молекулярных механизмах окислительных модификаций биополимеров при этом заболевании.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 14-15-00245.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lankin VZ, Tikhaze A.K. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease. In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev V, eds. Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical and Clinical Aspects. NATO Science Series, Amsterdam, etc.: IOS Press; 2003;344:218-231.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И., Шепелькова Г.С., Шумаев К.Б., Панасенко О.М., Коновалова Г.Г., Беленков Ю.Н. Меха-

низмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия*. 2007;72(10):1081-1090 [Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, Shepel'kova GS, Shumaev KB, Panasenkov OM, Konovalova GG, Belenkov YuN. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. *Biohimiya = Biochemistry (Mosc)*. 2007;72(10):1081-1090 (In Russ.)].

3. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Kumskova EM, Shumaev KB. Aldehyde-Dependent Modification of Low Density Lipoproteins. In: Rathboud JE, ed. Handbook of Lipoprotein Research. N.Y.: NOVA Sci. Publ.; 2010. P. 85-107.
4. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci.* 2017;10(1):18-25. doi: 10.2174/1874609809666160926142640
5. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Shumaev KB, Kumskova EM, Viigimaa M. The Initiation of the Free Radical Peroxidation of Low-Density Lipoproteins by Glucose and Its Metabolite Methylglyoxal: a Common Molecular Mechanism of Vascular Wall Injury in Atherosclerosis and Diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2014;395(1/2):241-252. doi: 10.1007/s11010-014-2131-2
6. Spiteller G. Peroxyl radicals are essential reagents in the oxidation steps of the Maillard reaction leading to generation of advanced glycation products. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1126(9):128-133. doi: 10.1196/annals.1433.031
7. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Shumaev KB, Belova-Kumskova EM, Grechnikova MA, Viigimaa M. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in the blood of diabetic patients. *J Diabetes.* 2016;8(3):398-404. doi: 10.1111/1753-0407.12309
8. Houben JM, Moonen HJ, van Schooten FJ, Hageman GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic Biol Med.* 2008;44(3):235-46. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.001
9. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays.* 2004;26(5):533-542. doi: 10.1002/bies.20027
10. Olinski R, Siomek A, Rozalski R, Gackowski D, Foksinski M, Guz J, Dziarnan T, Szpila A, Tudek B. Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochim Pol.* 2007;54(1):11-26.
11. Hu ML. Measurements of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymology.* 1994;233:381-385.
12. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027
13. Корчин В.И., Ланкин В.З., Яркова Р.Д., Коновалова Г.Г., Смирнов Л.Д., Кухарчук В.В. Антиоксидант пробукол предотвращает развитие аллоксанового диабета и уменьшает активность антиоксидантных ферментов в тканях крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1992;114(9):279-282 [Korchin VI, Lankin VZ, Iarkova RD, Konovalova GG, Smirnov LD, Kukharchuk VV. Antioxidant probucol prevents development of alloxan diabetes and decrease of antioxidant enzyme activity in rat tissues. *Byulleten' Eksperimental' noy Biologii i Meditsini.* 1992;114(9):279-282 (In Russ.)].
14. Lankin VZ, Korchin VI, Konovalova GG, Iarkova RD. Alloxan-induced diabetes as a model of free radical pathology. *Free Radic Biol Med.* 1994;16(1):15.
15. Ланкин В.З., Корчин В.И., Коновалова Г.Г., Лисина М.О., Тихазе А.К., Акмаев И.Г. Роль антиоксидантных ферментов и антиоксиданта пробукола в антирадикальной защите β-клеток поджелудочной железы при аллоксановом диабете. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004;137(1):27-30 [Lankin VZ, Korchin VI, Konovalova GG, Lisina MO, Tikhaze AK, Akmaev IG. Role of antioxidant enzymes and antioxidant compound probucol in antifradical protection of pancreatic beta cells during alloxan-induced diabetes. *Byulleten' Eksperimental' noy Biologii i Meditsini.* 2004;137(1):20-30 (In Russ.)].
16. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1988;5(2):113-124.
17. Aydin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, İşimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem.* 2001;34(1):65-70.
18. Pasaoglu H, Sancak B, Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 2004;203(3):211-218.
19. De Bona KS, Bellé LP, Bittencourt PE, Bonfanti G, Cargnelluti LO, Pimentel VC, Ruviano AR, Schetinger MR, Emanuelli T, Moretto MB. Erythrocytic enzymes and antioxidant status in people with type 2 diabetes: beneficial effect of *Syzygium cumini* leaf extract in vitro. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(1):84-90. doi: 10.1016/j.diabres.2011.06.008
20. Piconi L, Quagliaro L, Ceriallo A. Oxidative stress in diabetes. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(9):1144-1149.
21. Ланкин В.З., Гуревич С.М., Бурлакова Е.Б. Изучение аскорбат-зависимого переокисления липидов тканей при помощи теста с 2-тиобарбитуровой кислотой. В кн.: Иванов И.И., редактор. Биоантиокислители. Москва: Наука; 1975. С. 73-78 [Lankin VZ, Gurevich SM, Burlakova EB. Study of ascorbate-dependent reoxidation of tissue lipids by a test with 2-thiobarbituric acid. In: Ivanov II, editor. *Bioantioxisliteli* [Bioantioxidants]. Moscow: Science; 1975. P. 73-78 (In Russ.)].
22. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, Betteridge DJ. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia.* 1997;40(6):647-653. doi: 10.1007/s001250050729
23. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е., Коновалова Г.Г., Недосугова Л.В., Каминный А.И., Тихазе А.К., Агеев Ф.Т., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005;140(7):48-51 [Lankin VZ, Lisina MO, Arzamastseva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminniy AI, Tikhaze AK, Ageev FT, Kukharchuk VV, Belenkov YuN. Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. *Byulleten' Eksperimental' noy Biologii i Meditsini.* 2005;140(7):48-51 (In Russ.)].
24. Cakatay U. Protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Diabetes Metab.* 2005;31(6):551-557.
25. Cooper GJ, Chan YK, Dissanayake AM, Leahy FE, Keogh GF, Frampton CM, Gamble GD, Brunton DH, Baker JR, Poppitt SD. Demonstration of a hyperglycemia-driven pathogenic abnormality of copper homeostasis in diabetes and its reversibility by selective chelation: quantitative comparisons between the biology of copper and eight other nutritionally essential elements in normal and diabetic individuals. *Diabetes.* 2005;54(5):1468-1476.
26. Awadallah SM, Ramadan AR, Nusier MK. Haptoglobin polymorphism in relation to antioxidative enzymes activity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7(1):26-31. doi: 10.1016/j.dsx.2013.02.024
27. Martín-Gallán P, Carrascosa A, Gussinyé M, Domínguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(12):1563-1574. doi: 10.1016/S0891-5849(03)00185-0
28. Khan MA, Anwar S, Aljarbou AN, Al-Orainy M, Aldebasi YH, Islam S, Younus Hint. Protective effect of thymoquinone on glucose or methylglyoxal-induced glycation of superoxide dismutase. *Int J Biol Macromol.* 2014;65:16-20. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.001
29. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(2):283-289.
30. Waris S, Winklhofer-Roob BM, Roob JM, Fuchs S, Sourij H, Rabani N, Thornalley PJ. Increased DNA dicarbonyl glycation and oxidation markers in patients with type 2 diabetes and link to diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.* 2015;2015, Article ID 915486, 10 p. doi: 10.1155/2015/915486
31. Leinonen J, Lehtimäki T, Toyokuni S, Okada K, Tanaka T, Hiai H, Ochi H, Laippala P, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Alho H. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett.* 1997;417(1):150-152.
32. Unger J. Reducing oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A primary care call to action. *Insulin.* 2008;3(3):176-184. doi: 10.1016/S1557-0843(08)80037-1

Поступила 26.01.2018

Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза

И.Е. САПОЖНИКОВА

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ особенностей клинического течения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) по данным эндокринологического отделения.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни пациентов с ПГПТ, госпитализированных в эндокринологическое отделение КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2016 г.

Результаты и обсуждение. Представлены данные о 23 пациентах в возрасте от 24 до 78 лет (59 [52; 65]): 20 (87%) женщинах и 3 (13%) мужчинах. Манифестная форма ПГПТ диагностирована у 18 (78,3%) пациентов, мягкая – у 5 (21,7%). Малотравматичные переломы в анамнезе имелись у 7 (30,4%) пациентов, в том числе у 3 (13%) – позвонков или бедренных костей. Мочекаменная болезнь выявлена у 10 (43,5%) пациентов. У 8 (34,8%) пациентов причиной для начала диагностического поиска послужило обнаружение гиперкальциемии или образования в проекции околощитовидных желез при проведении ультразвукового исследования; у 4 (50%) из них диагностирован манифестный ПГПТ. У 10 (43,5%) пациентов период от манифестации типичных клинических симптомов ПГПТ до постановки диагноза составил 2 года и более.

Заключение. Особенности течения ПГПТ в изучаемой группе оказались преобладание манифестных форм, несвоевременная диагностика, достаточно высокая частота «случайного» выявления, в том числе у пациентов с типичными клиническими данными.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, клинические проявления первичного гиперпаратиреоза, диагностика гиперпаратиреоза.

Primary hyperparathyroidism clinical features on endocrinology in-patients clinic

I.E. SAPOZHNIKOVA

Kirov State Medical University, the Ministry of Health of the Russia, Kirov, Russia.

Aim. The analysis clinical features of primary hyperparathyroidism on endocrinology in-patients clinic.

Materials and methods. Open retrospective study, included data of patients who were hospitalized at Kirov Regional Hospital with primary hyperparathyroidism from January 01, 2013 to December 31, 2016.

Results and discussion. 23 patients were hospitalized. Their age is 24–78 years old (mediana 59 [52; 65] years old). There are 20 (87%) women, and 3 (13%) men. Manifest forms of primary hyperparathyroidism were detected in 18 (78.3%) patients, mild forms – in 5 (21.7%) patients. Pathological fracture had 7 (30.4%) patients including 3 (13%) vertebrae and hip fracture, urolithiasis had 10 (43.5%) persons. High blood calcium or parathyroma in ultra-sound were initially revealed in 8 (34.8%) patients 4 (50%) of them had manifest primary hyperparathyroidism. Period before diagnosis was 2 years and more in 10 (43.5%) patients.

Conclusion. Clinical features of primary hyperparathyroidism are prevalence of manifest forms, late diagnosis, and high enough frequent of accidental reveal (including persons with representative symptoms).

Keywords: primary hyperparathyroidism, clinical features of primary hyperparathyroidism, diagnosis of hyperparathyroidism.

АГ – артериальная гипертензия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МКБ – мочекаменная болезнь
НУО – нарушения углеводного обмена
ОП – остеопороз
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩЖ – щитовидная железа
ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. Заболевание характеризуется многосимптомной клинической картиной с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, снижением качества жизни, инвалидизацией, повышением риска преждевременной смерти [1, 2].

Наиболее частой причиной заболевания является солитарная аденома ОЩЖ (паратиреома) – 80–85% случаев ПГПТ [1–3]. Выделяют манифестную и мягкую формы ПГПТ [1, 3, 4]. Манифестная форма проявляется поражением костей (остеопороз – ОП, патологические переломы, остеодистрофия) и/или внутренних органов: почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы [1]. Кардинальным лабораторным признаком заболевания

является гиперкальциемия; при ее повторном обнаружении необходимо исключение ПГПТ [1–4]. Основным методом лечения ПГПТ является хирургический [1–4]; в некоторых случаях – при мягкой форме и отсутствии показаний к оперативному лечению – возможно консервативное ведение (регулярный мониторинг, прием бисфосфонатов) [1, 3, 4].

Суммарная доля ПГПТ во взрослой популяции составляет 0,5–1%, возрастая до 2% у людей старше 55 лет [1, 2]; заболевание в 2–3 раза чаще встречается у женщин [2]. Таким образом, женщины в период постменопаузы являются основной группой риска развития ПГПТ. Длительное время ПГПТ считался редкой патологией с выраженными и тяжелыми проявлениями [2]. В настоящее время в Западной Европе и Северной Америке ПГПТ является третьим по частоте эндокринным заболеванием после сахарного диабета (СД) и патологии щитовидной железы (ЩЖ) [2, 3], что связано с совершенствованием методов диагностики. В структуре заболеваемости

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	Значение параметра	Референсный диапазон
Возраст, годы	59 [52; 65]	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 [120; 140]	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [80; 90]	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	91 [68; 101]	90–140
Кальций крови общий, ммоль/л	2,84 [2,76; 3,1]	2,15–2,5
Кальций крови ионизированный, ммоль/л	1,51 [1,43; 1,63]	1,13–1,32
Фосфор крови неорганический, ммоль/л	0,75 [0,72; 0,85]	0,84–1,45
Интактный паратиреоидный гормон, пг/мл	144 [118; 256]	14–65

ПГПТ в западных странах преобладают малосимптомные формы, доля манифестных не превышает 20% [5]. В Российской Федерации диагностированная заболеваемость ПГПТ не высока: так, в Москве она составила 6,8 на 1 млн человек [6]. В то же время скрининговые исследования обнаружили существенную частоту гиперкальциемии (более 3%, в среднем 5%), поэтому предполагается, что реальная распространенность ПГПТ существенно выше зарегистрированной [1, 6].

При отсутствии своевременного выявления ПГПТ значительно повышается риск серьезных осложнений, возрастает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Одним из способов улучшения диагностики является информирование врачей (терапевтов, хирургов, урологов, гастроэнтерологов, кардиологов) о данной патологии. Практический интерес имеет анализ особенностей течения ПГПТ, но работ, посвященных данной тематике, недостаточно, что и послужило основанием для проведения исследования.

Цель исследования – анализ особенностей клинического течения ПГПТ по данным эндокринологического отделения КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница».

Материалы и методы

Особенности клинического течения ПГПТ изучены на основании историй болезни пациентов, госпитализированных в эндокринологическое отделение КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» в период с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2016 г.

В анализ включены данные пациентов с ПГПТ, который диагностировался на основании гиперкальциемии, верифицированной не менее чем в двух измерениях, повышенного уровня ПТГ, данных топической диагностики, исключения третичного гиперпаратиреоза [1]. В исследование вошли данные о 23 пациентах в возрасте от 24 до 78 лет: 20 (87%) женщинах и 3 (13%) мужчинах. Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование для подтверждения диагноза, уточнения клинической формы, наличия осложнений, включая скintiграфию ОЩЖ с технецием [99m] сестамиби на базе отделения радионуклидной диагностики КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер».

Статистическая обработка данных: в связи с тем что большинство параметров не подвергались нормальному распределению, данные представлены в виде медианы (Ме) [25-го;

Таблица 2. Патология костной ткани у пациентов с ПГПТ

Патология костной ткани	Число пациентов, n (%)
Кистозная остеоидистрофия, ОП, малотравматичный перелом лучевой кости	1 (4,35)
Патологический перелом позвонка	1 (4,35)
Малотравматичный перелом бедренной кости	2 (8,7)
Малотравматичный перелом верхней конечности	3 (13)
ОП без патологических переломов	5 (21,7)

75-го перцентилей]. Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программ MS EXCEL, BIOSSTAT 4.03 и Statistica 6.1.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. Манифестная форма ПГПТ диагностирована у 18 (78,3%) пациентов, мягкая форма – у 5 (21,7%).

Патология костной ткани диагностирована у 12 (52,2%) пациентов (**табл. 2**). У 7 (30,4%) пациентов в анамнезе имелись малотравматичные переломы, в том числе у 3 (13%) – позвонков или бедренных костей (в одном случае в течение года произошли переломы обеих бедренных костей). Всего повторные переломы имелись у 3 (13%) пациенток. В одном случае первоначально предполагалось наличие метастатического поражения костной ткани, при обследовании выявлены ПГПТ, гиперпаратиреоидная остеоидистрофия.

Типичное висцеральное проявление ПГПТ – мочекаменная болезнь (МКБ) – выявлялось у 10 (43,8%) пациентов, в том числе у 2 (8,7%) пациентов – в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК).

Среди пациентов с манифестной формой ПГПТ у 5 (21,7%) имелось сочетание костных и висцеральных проявлений заболевания, у 7 (30,4%) – костные, 6 (26,1%) – висцеральные симптомы ПГПТ.

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) установлен у 15 (65,2%) пациентов: у 11 (73,3% лиц с АГ) – 1-й степени (в том числе в двух случаях – транзиторная), у 4 (26,7% лиц с АГ) – 2-й степени. Ретроспективно установленная длительность АГ составила 8 [4; 12] лет, антигипертензивную терапию получали 12 (80%) пациентов. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий имелась у 2 (8,7%) пациентов.

Нарушения углеводного обмена (НУО) обнаружены у 6 (26,1%) пациентов: у 2 (8,7%) СД 2-го типа (СД2), у 4 (17,4%) – пограничные варианты (по два случая нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак).

Длительность периода от манифестации типичной для ПГПТ клинической симптоматики до установления диагноза

Сведения об авторе / контактная информация:

Сапожникова Ирина Евгеньевна – к.м.н., доц каф. госпитальной терапии, врач-эндокринолог; 610998, Киров, ул. К. Маркса, д. 112, Кировский ГМУ, кафедра госпитальной терапии; тел.: +7(909)132-77-17, +7(8332)25-87-92; e-mail: kgma@sapir.kirov.ru; ORCID: 0000-0002-1606-918X

Таблица 3. Результаты сцинтиграфии ОЩЖ

Локализация аденом ОЩЖ	Число пациентов, n (%)
Верхняя правая ОЩЖ	1 (4,35)
Верхняя левая ОЩЖ	3 (13)
Нижняя правая ОЩЖ	8 (34,8)
Нижняя левая ОЩЖ	8 (34,8)
Верхнее средостение	1 (4,35)
Верхняя правая + нижняя левая ОЩЖ	1 (4,35)
Отсутствие убедительной визуализации в сочетании с клинической картиной и данными УЗИ	1 (4,35)

составила 7 [3; 36] мес. У двух пациенток заболевание выявлено непосредственно при госпитализации, причиной которой являлись СД2 и гиперпролактинемия. У 10 (43,5%) пациентов период до установления диагноза составил 2 года и более, в том числе у 3 (13%) – 5 лет и более. Максимальная вероятная длительность заболевания составляла 9 лет, у пациентки имелась развернутая клиническая картина манифестного ПГПТ с сочетанием костных (два малотравматичных перелома костей верхних конечностей в анамнезе) и почечных (коралловидный камень правой почки, неоднократные литотрипсии) проявлений.

У 9 (39,1%) пациентов причиной для начала диагностического поиска послужила патология костной системы: малотравматичные переломы (в том числе повторные), выявление ОП при проведении остеоденситометрии, кистозная остеодистрофия, боли в костях, расшатывание и выпадение зубов. У 4 (17,4%) пациентов причиной обследования явилось наличие МКБ, в том числе рецидивировавшей, требовавшей повторных урологических вмешательств. В 2 случаях (8,7%) причиной исследования кальция крови послужила полисиндромность в виде сочетания МКБ и поражения костной ткани.

У 8 (34,8%) пациентов первоначально обнаружены отклонения в результатах дополнительных методов обследования: у 5 – гиперкальциемия, у 3 – образование в проекции ОЩЖ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ. При проведении обследования в 4 из 8 случаев (50%) выявлен манифестный ПГПТ.

Результаты сцинтиграфии ОЩЖ с технецием [99m] сетамиби представлены в табл. 3. У 21 пациента (91,3%) выявлены солитарные аденомы, преимущественно – 16 (69,6%) – нижних ОЩЖ; в одном случае – атипичная локализация паратиромы в верхнем средостении. Две аденомы ОЩЖ обнаружены у молодой пациентки с манифестной формой ПГПТ; объемные образования гипофиза, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез у нее при обследовании не выявлены.

У пациентки с типичной картиной ПГПТ (два перелома в анамнезе, ОП по данным остеоденситометрии, гиперкальциемия, повышение интактного ПТГ, нормальная величина скорости клубочковой фильтрации) и наличием образования кнаружи от ЩЖ по данным УЗИ результаты сцинтиграфии расценены как недостаточно убедительные. Сомнительный результат исследования может объясняться ограничениями метода (возможно, на фоне зоба), отсутствием одновременной ультразвуковой визуализации [1].

Оперативное лечение ПГПТ рекомендовано 21 пациенту (91,3%). Консервативная терапия бисфосфонатами в сочетании с динамическим наблюдением предписана в двух случаях (8,7%): пациентке 78 лет, имевшей костную форму ПГПТ, умеренную гиперкальциемию, а также высокий операционный риск (серьезная соматическая патология, агранулоцитоз), и пациентке без убедительной визуализации аденомы ОЩЖ.

Обсуждение

ПГПТ наиболее часто диагностируется у женщин в возрасте старше 50–55 лет [2, 4, 5, 7, 8]. В анализируемой группе медиана возраста составила 59 лет, доля женщин – 88%, т. е. имелись типичные демографические черты.

Мягкие формы ПГПТ характеризуются умеренным повышением уровней кальция и ПТГ крови, отсутствием или умеренной выраженностью специфических жалоб, отсутствием клинических проявлений или умеренно выраженными костными нарушениями (остеопения, отсутствие малотравматичных переломов) [1, 4]. Костными проявлениями манифестной формы ПГПТ являются ОП, патологические переломы, гиперпаратиреоидная остеодистрофия; типичные висцеральные проявления включают уролитиаз, поражение ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [1].

По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, у 33% госпитализированных пациентов с ПГПТ выявлены малосимптомные формы ПГПТ, у 67% – манифестные [4]. В анализируемой группе мягкая форма ПГПТ выявлена у 21,7% пациентов, что соотносится с данными отечественного регистра [2] – 27,8%, но ниже данных зарубежных исследователей и, по-видимому, отражает сложности ранней диагностики ПГПТ в реальной клинической практике.

В анализируемой группе у меньшей части пациентов (34,8%) диагностический поиск начал после первичного выявления гиперкальциемии или образования в проекции ОЩЖ, обнаруженного при проведении УЗИ ЩЖ. В остальных случаях заболевание выявлено на фоне клинической симптоматики манифестного ПГПТ, в том числе длительно персистирующей. Полученный результат отражает недостаточно своевременную диагностику заболевания. В настоящее время для улучшения диагностики ПГПТ предлагается [1] включить в клинический минимум исследование кальция крови.

Л.Я. Рожинская и соавт. [4] при исследовании пациентов с ПГПТ, госпитализированных в специализированное отделение НМИЦ эндокринологии, установили, что ОП обнаруживался в 70%, а остеопения – в 20% случаев. Кроме того, висцеральные поражения (преимущественно почечные) выявлены у 65% пациентов, сочетание костных и висцеральных проявлений имело место у 57,1% пациентов. В анализируемой группе поражение костной ткани выявлено у 12 (52,2%) пациентов, в том числе у 5 (21,7%) – в сочетании с висцеральными проявлениями (МКБ, ЯБДПК). Меньшая доля пациентов с поражением костной ткани, по-видимому, объясняется концентрацией наиболее сложных пациентов в Федеральном центре высокотехнологичной медицинской помощи.

Среди пациентов с МКБ не менее 2–5% имеют ПГПТ [4, 9]. Это обосновывает необходимость активного исключения первичного поражения ОЩЖ у лиц с уролитиазом. В анализируемой группе МКБ выявлялась у 10 (43,5%) пациентов, в 6 (26,1%) случаях послужив непосредственной причиной для начала диагностического поиска. ЯБДПК верифицирована у 2 (8,7%) пациентов, сочетаясь с другими проявлениями ПГПТ.

Как манифестные, так и малосимптомные формы ПГПТ сопровождаются увеличением смертности от ССЗ [1, 2]. Типичными проявлениями ПГПТ являются АГ, нарушения сердечного ритма; специфичным поражением – кальцификация коронарных артерий и клапанов сердца [1, 4]. ПТГ прямо влияет на кардиомиоциты, что вызывает (или усиливает) гипертрофию миокарда [6]; успешное лечение ПГПТ приводит к уменьшению массы миокарда [10]. Отложение солей кальция в миокард, которое может привести к некрозу, протекающему с клинической карти-

ной острого инфаркта миокарда, – грозному осложнению ПГПТ [4]. В нашем исследовании АГ 1–2-й степени имели 15 (65,2%) пациентов, что соотносится с данными отечественных авторов, выживших ее у 61% лиц с ПГПТ [1].

Частота НУО в нашем исследовании составила 26,1%. Сообщается [1] о возможной взаимосвязи данных нарушений и ПГПТ, который рассматривается как дополнительный фактор риска ожирения, а также увеличивает вероятность развития инсулинорезистентности, СД2, проатерогенных нарушений липидного спектра крови, вторичной гиперурикемии.

Установлено [1–3], что в 80–85% случаев ПГПТ вызывает солитарная паратиреома, в 4% – множественные аденомы ОЩЖ, в 10% – их гиперплазия, в 1–5% – рак ОЩЖ. В данном исследовании в 21 случае (91,3%) выявлены одиночные аденомы (чаще нижних ОЩЖ – 69,6%), в 1 (4,35%) – двусторонние аденомы, что соотносится с данными литературы.

Установлено, что риск внезапной смерти у пациентов с ПГПТ значительно превышает популяционный уровень, особенно у мужчин, при наличии ССЗ и СД [2]. Доказанное увеличение кардиоваскулярного риска приводит к постепенному сужению показаний к консервативному лечению ПГПТ, в том числе при мягких формах заболевания [1–4]. В анализируемой группе оперативное лечение рекомендовано 21 пациенту (91,3%); пациентке с серьезной сопутствующей патологией обоснованно рекомендованы динамическое наблюдение и консервативная терапия.

Кроме включения определения кальция крови в рутинное исследование [1], важным способом улучшения диагностики ПГПТ является информирование врачей смежных специальностей о данной патологии. Особенности ПГПТ являются достаточно высокая частота, значительная доля мягких форм, полиорганное поражение, сложности диагностики и ее несвоевременный характер, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при всех формах (включая мягкие) [1, 2, 4].

Заключение

Пациенты с ПГПТ характеризовались типичными демографическими особенностями: медиана возраста составила 59 лет, 87% – женщины. У 8 (34,7%) пациентов диагностический поиск начат после случайного обнаружения гиперкальциемии или образования в проекции ОЩЖ по данным УЗИ ЩЖ, в последующем у половины из них диагностирована манифестная форма заболевания. Суммарно манифестная форма ПГПТ выявлена у 18 (78,3%) пациентов: в 5 случаях (21,7%) – сочетание костных и висцеральных проявлений, в 7 (30,4%) – поражение костной ткани, в 6 (26,1%) – МКБ. Мягкая форма ПГПТ диагностирована у 5 (21,7%) пациентов. У 10 (43,5%) пациентов с манифестной формой ПГПТ период от проявления клинических признаков до постановки диагноза составил 2 года и более. Таким образом, особенностями течения ПГПТ оказались преобладание манифестных форм, несвоевременная диагностика, достаточно высокая частота «случайного» выявления, в том числе у пациентов, имеющих типичную клиническую симптоматику.

Благодарность

Автор благодарит заместителя главного врача КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», врача-эндокринолога Наталью Юрьевну Рублеву, заведующую эндокринологическим отделением КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» Татьяну Прокотьевну Веденскую и врачей-эндокринологов Елену Аркадьевну Вотинцеву, Юлию Владимировну Гоголеву, Ольгу Владимировну Поникаровскую.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Еремкина А.К., Егшатын Л.В., Мамедова Е.О., Крупникова Ю.А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40-77 [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Kusnezov NS, Pigarova EA, Eremkina AK, Egshatyan LV, Mamedova EO, Krupnikova YuA. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(6):40-77 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662640-77
- Дедов И.И., Васильева Т.О., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(5):3-7 [Dedov II, Vasilyeva TO, Rozhinskaya LYa, Mokrysheva NG. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Problemy Endokrinologii*. 2010;56(5):3-7 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20105653-7
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Национальное руководство по эндокринологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: С. 548-555, 590-599 [Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Natsionalnoe rukovodstvo po endokrinologii* [National guidelines on endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 548-555, 590-599 (In Russ.)].
- Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза. *Остеопороз и остеопатии*. 2010;13(1):13-18 [Dedov II, Rozhinskaya LYa, Mokrysheva NG, Vasilyeva TO. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of the primary hyperparathyroidism. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2010;13(1):13-18 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2010113-18
- Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):14-21. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.005
- Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетоккина Е.В., Ростомян Л.Г., Мирная С.С., Пронин В.С., Маркина Н.В., Шебешева Е.Н., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(5):16-20 [Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Peretokina EV, Rostomian LG, Mirnaia SS, Pronin VS, Markina NV, Shebesheva EN, Antsiferov MB, Dedov II. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(5):16-20 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201258516-20
- De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, Parikh N, Rao DS. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:123-126. doi: 10.3275/8455
- Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1122-1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2377-2385. doi: 10.1210/jc.2011-0569
- Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, Zhang C, Taggart T, McMahon DJ, Silverberg SJ. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2172-2179. doi: 10.1210/jc.2009-2072

Поступила 27.11.2017

Распространенность компонентов метаболического синдрома при сахарном диабете 2-го типа и типа MODY у молодых жителей Новосибирска

С.В. МУСТАФИНА, А.К. ОВСЯННИКОВА, М.И. ВОЕВОДА, Д.В. ДЕНИСОВА, Л.В. ШЕРБАКОВА, О.Д. РЫМАР

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) и Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), а также распространенность компонентов метаболического синдрома (МС) при этих типах СД у молодого населения города Новосибирска.

Материалы и методы. В 2013–2017 гг. проводилось популяционное обследование случайной репрезентативной выборки населения 25–45 лет обоего пола – жителей одного из типичных районов Новосибирска. Для постановки диагноза СД2 использованы критерии ВОЗ (1999–2013): уровень глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л после 8-часового голодания. Также в группу СД2 включены лица с уровнем глюкозы крови натощак $< 7,0$ ммоль/л на момент исследования, но указавшие, что имеют СД2, и получающие сахароснижающую терапию по данным опроса. Всем пациентам проведен клинический осмотр, включая измерение антропометрических показателей, артериального давления, определение липидного спектра при биохимическом анализе крови. В 2014–2017 гг. выполнено молекулярно-генетическое исследование пациентов с дебютом СД в возрасте 25–45 лет и с фенотипическими признаками моногенных форм СД (MODY).

Результаты и обсуждение. Распространенность СД2, по данным популяционного скрининга 2013–2017 гг., среди жителей 25–45 лет в г. Новосибирске составила 2,4% ($n=32$), она оказалась выше среди мужчин (3,4%; $n=21$), чем среди женщин (1,5%; $n=11$; $p=0,02$). В группе СД2 распространенность абдоминального ожирения (АО) составляла 50%, гипертриглицеридемии (ГТГ) – 35%, артериальной гипертензии (АГ) – 70%. Распространенность MODY среди пациентов с дебютом заболевания 25–45 лет и фенотипическими признаками данной нозологии составила 33,3%. ГТГ определена у 31,6% пациентов с MODY; АГ – у 31,6%.

Заключение. Среди взрослого населения Новосибирска (25–45 лет) в 2013–2017 гг. у 2,2% выявлен СД2. У лиц с СД2 значимо выше распространенность таких компонентов МС, как АГ, АО и ГТГ, чем в популяционной выборке без СД. Из обследованных в 2014–2017 гг. пациентов 25–44 лет с СД «не 1-го типа» у каждого третьего верифицирован MODY. Распространенность ГТГ сопоставима среди пациентов молодого возраста с СД2 и MODY.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, MODY диабет, молекулярно-генетическое исследование, пациенты молодого возраста, компоненты метаболического синдрома, эпидемиологическое исследование, распространенность, Новосибирск.

The prevalence of components of metabolic syndrome in the patients with diabetes mellitus type 2 and MODY diabetes in young people of Novosibirsk

S.V. MUSTAFINA, A.K. OVSYANNIKOVA, M.I. VOEVODA, D.V. DENISOVA, L.V. SHERBAKOVA, O.D. RYMAR

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Aim. To estimate the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) and MODY diabetes as well as the prevalence of metabolic syndrome (MS) components for these types of diabetes in the young population of the city of Novosibirsk.

Materials and methods. In 2013–2017 years a population survey was conducted of a random representative sample of the population of 25–45 years of both sexes, residents of one of the typical districts of Novosibirsk. WHO criteria (1999–2013) were used for the diagnosis of diabetes: fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol / l after an 8-hour fasting. Also group with DM2 included persons with a fasting blood glucose level < 7.0 mmol / l at the time of the research but they indicated that have DM2 and received a hypoglycemic therapy according to the disease. All patients had a clinical examination including measurement of anthropometric parameters, blood pressure, determination of the lipid spectrum in biochemical blood analysis. Molecular genetic research was performed for patients with debut diabetes at the age of 25–45 years and with phenotypic signs of monogenic forms of diabetes (MODY diabetes) in 2014–2017 years.

Results and discussion. The prevalence of DM2 was 2.4% among the residents of 25–45 years old in the city of Novosibirsk ($n = 32$), it was higher among men (3.4%, $n = 21$), than among women (1.5%, $n = 11$, $p = 0.02$) according to the population screening data for 2013–2017. The prevalence of abdominal obesity (AO) was 50%, hypertriglyceridemia (HTG) 35%, arterial hypertension (AH) 70% in the DM2 group. The prevalence of MODY diabetes was 33.3% among patients with a debut of the disease of 25–45 years and phenotypic signs of this nosology. HTG is defined in 31.6% of patients with MODY diabetes; AH – in 31.6%.

The conclusion. 2.2% of patients had DM2 among the adult population of Novosibirsk (25–45 years) in 2013–2017. The prevalence of MS components such as AH, AO and HTG is significantly higher in persons with diabetes than in the population sample without DM. Every third patient aged 25–44 years with diabetes "not of the first type" had MODY diabetes in 2014–2017. The prevalence of HTG is comparable among young patients with DM2 and MODY.

Keywords: diabetes mellitus type 2, MODY diabetes, molecular genetic research, young patients, metabolic syndrome components, epidemiological study, prevalence, Novosibirsk.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АО – абдоминальное ожирение
ГТГ – гипертриглицеридемия
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
МС – метаболический синдром

ОТ – окружность талии
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет, и наблюдается тенденция к «омоложению» этой патологии. По данным Международной диабетической федерации (IDF), опубликованным в 2017 г., распространенность СД в России в возрастной группе 20–79 лет, скорректированная по возрасту, составила около 9,2%. Ожидаемый прирост больных в мире к 2040 г. составит 55%, количество человек увеличится к этому времени с 415 млн в 2015 г. до 642 млн [1]. Современные данные о распространенности СД 2-го типа (СД2) получены в общероссийском исследовании NATION по результатам определения гликированного гемоглобина, и она составила от 4,4 до 6,6% [2], но данные широко варьируют в зависимости от округа и региона. Хотя у большинства пациентов диагностируются сахарный диабет 1-го типа (СД1) и СД2, до 10% всех случаев заболевания имеют моногенную природу [3]. К таким типам СД относится диабет зрелого типа у молодых (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY). MODY – неоднородная группа заболеваний, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования и обусловленная мутациями генов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы [4]. Характеристиками MODY являются: диагностирование гипергликемии до 35 лет, в большинстве случаев отягощенный семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена, отсутствие всех видов антител, характерных для СД1, сохраненная функция β -клеток, нормальная масса тела пациентов и отсутствие абсолютной потребности в инсулинотерапии в первые три года заболевания. Важность диагностики данного типа СД для пациентов молодого возраста заключается в грамотной идентификации и лечении заболевания и осложнений, в адекватном ведении беременности, а для родственников – в возможности получить медико-генетическую консультацию и соответствующие рекомендации [5].

На сегодняшний день известны мутации в 14 генах, приводящие к развитию разных подтипов MODY, которые различаются между собой частотой, клинической картиной и терапевтической тактикой ведения пациентов [6]. Распространенность MODY среди всех типов СД составляет до 14% в зависимости от исследуемой популяции [7]. Несмотря на существенную вариабельность частоты MODY в различных популяциях, преобладают мутации в генах *HNF1A* и *GCK* [8]. Во многих странах, таких как Великобритания, Нидерланды, Дания, наиболее распространенной формой моногенного диабета является *HNF1A*-MODY (MODY3), в основе которого лежат мутации в гене *HNF1A*, однако в Испании, Италии, Франции, Германии, Чехии преобладает *GCK*-MODY (MODY2). В российской популяции одинаково часто определяются и *GCK*-MODY, и *HNF1A*-MODY.

Сведения об авторах:

Мустафина Светлана Владимировна – д.м.н., с.н.с. лаб. клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний; ORCID: 0000-0003-4716-876X

Воевода Михаил Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф., руководитель НИИТПМ; ORCID: 0000-0001-9425-413X

Денисова Диана Вахтанговна – д.м.н., в.н.с. лаб. профилактической медицины; ORCID: 0000-0002-2470-2133

Щербакова Лилия Валерьевна – с.н.с. лаб. клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний; ORCID: 0000-0001-9270-9188

Рымар Оксана Дмитриевна – д.м.н., зав. лаб. клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний; ORCID: 0000-0003-4095-016

В Новосибирске в ряде эпидемиологических исследований изучалась распространенность СД2. Так в 1998 г. в возрастной группе 25–64 лет она составила 3–4% (данные получены в рамках проекта МОНИКА) [9], в 2003–2006 гг. в возрастной группе 45–69 лет – 11,1% (данные международного проекта HAPPIE) [10]. В этих же проектах получена высокая распространенность факторов риска, входящих в комплекс метаболического синдрома (МС), как у лиц с СД2, так и без СД2. Исследования последних десятилетий показали агрессивный характер течения СД2 у молодых людей, в том числе раннее развитие осложнений СД, которые в конечном итоге приводят к преждевременной смерти [11]. Эти факторы подчеркивают важность разработки эффективных стратегий профилактики. Актуальным остается вопрос о частоте компонентов МС у лиц с СД разных типов (СД2, MODY) в молодом трудоспособном возрасте.

Цель исследования – оценить распространенность СД2 и MODY, а также распространенность компонентов МС при этих типах СД у молодого населения города Новосибирска.

Материалы и методы

В течение 2013–2017 гг. проводилось популяционное обследование случайной репрезентативной выборки населения 25–45 лет обоего пола – жителей одного из типичных районов Новосибирска. Для построения выборки использована база данных территориального фонда обязательного медицинского страхования Новосибирска, откуда с помощью генератора случайных чисел отобрано 3000 человек обоего пола в возрасте 25–45 лет. Все лица, попавшие в выборку, получили письма-приглашения. В случае если респондент не являлся на обследование, он получал второе и третье приглашения. От всех откликнувшихся респондентов получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ, протокол №14 от 21.12.2012 г.

На 16.05.2017 г. всего обследовано 1446 человек. При проверке данных обследования возрастной группы 25–45 лет из 1446 человек, обследованных на этапе скрининга, отсутствовали результаты глюкозы плазмы натощак у 100 человек, поэтому они не включены в анализ. Определена глюкоза плазмы крови натощак у 1346 человек, 609 (45%) мужчин и 737 (55%) женщин.

В течение 2014–2017 гг. сформирована выборка из пациентов молодого возраста, с дебютом СД в возрасте 25–45 лет, с характеристиками, нетипичными для СД1 и СД2, наблюдающихся у эндокринологов поликлиник и медицинских центров Новосибирска. Критерии включения: отсутствие кетоацидоза при манифестации СД, отсутствие антител к β -клеткам и к GAD, нормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида, нормальная масса тела, отсутствие абсолютной потребности в инсулинотерапии. Критерием исключения являлось наличие вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции. От всех лиц, включенных в исследование, получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Осмотрено 57 человек, 31 женщина (54,4%) и 26 мужчин

Контактная информация:

Овсянникова Алла Константиновна – к.м.н., н.с. лаб. клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний; тел.: +7(913)927-40-24; e-mail: aknikolaeva@bk.ru; ORCID: 0000-0002-9669-745X

(45,6%). Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ, протокол №2 от 11.02.2014 г.

Протоколы исследования включали: анкетирование (для случайной выборки), оценку социально-демографических, антропометрических данных, определение биохимических показателей, для пациентов из группы с клиническим диагнозом MODY – проведение молекулярно-генетического тестирования. Диагноз MODY верифицирован на основании прямого автоматического секвенирования и секвенирования по Сэнгеру генов, мутации в которых приводят к развитию MODY 1-13.

Проведен анализ компонентов МС по критериям NCEP АТР III (2001): окружность талии (ОТ) >102 см у мужчин и >88 см у женщин, содержание триглицеридов (ТГ) ≥1,7 ммоль/л, содержание холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин, артериальное давление (АД) ≥130/85 мм рт. ст., содержание глюкозы в плазме крови натощак ≥6,1 ммоль/л.

Определение ОТ производили сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости.

Для определения липидов и глюкозы забор крови проводился из локтевой вены вакутейнером, в положении сидя, натощак после 10-часового голодания. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (–70 °С). Определение содержания уровня гликемии проводилось энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов BIOKON на биохимическом анализаторе FP-901 (LabSystem, Бельгия).

Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы осуществлялся по формуле (EASD, 2005):

Глюкоза плазмы (ммоль/л) = -0,137 + 1,047 × Глюкоза сыворотки (ммоль/л).

Для постановки диагноза СД2 использованы критерии ВОЗ (1999–2013): уровень глюкозы крови натощак ≥7,0 ммоль/л после 8-часового голодания. Также в группу СД2 включены лица с уровнем глюкозы крови натощак ≥7,0 ммоль/л на момент исследования, но указавшие, что имеют СД2, и получающие сахароснижающую терапию по данным опроса.

АД измеряли трижды с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений. Выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и о приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 нед. Лица с диагностированной ранее артериальной гипертензией (АГ), но с нормотонией во время скрининга в случаях приема препаратов, снижающих АД, также учтены как больные АГ. АГ по всем критериям МС регистрировали при уровнях систолического АД ≥130 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥85 мм рт. ст. Значения ОТ, соответствующие 1-й степени

Таблица 1. Возрастная характеристика распространенности СД у мужчин и женщин 25–45 лет

Возраст, годы	Мужчины (n=609)		Женщины (n=735)		Оба пола (n=1346)		Разница м/ж
25–29	0	–	0	–	0	–	
30–34	3	1,8	2	1,0	5	1,4	0,51
35–39	4	2,6	6	3,3	10	2,9	0,70
40–45	14	8,0*	3	1,4	17	4,3*	0,001
25–45	21	3,4	11	1,5	32	2,4	0,02

Примечание. * $p=0,03$, статистическая значимость возрастных диапазонов по сравнению с возрастом 30–34 года.

абдоминального ожирения (АО), составляли ≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета SPSS V-13 и включала создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при наличии двух групп; если анализировалось более двух групп, использовали однофакторный дисперсионный анализ; для сравнения качественных признаков применялся метод Пирсона (χ^2). Полученные данные представлены в таблицах и в тексте как абсолютные и относительные величины (n, %). Различия рассматривали как статистически значимые при $p<0,05$, очень значимые – $p\leq 0,01$, высоко значимые – $p\leq 0,001$.

Результаты

Распространенность СД2 по данным популяционного скрининга 2013–2017 гг., среди жителей 25–45 лет в г. Новосибирске составила 2,4% (n=32), она оказалась выше среди мужчин (3,4%; n=21), чем среди женщин (1,5%; n=11; $p=0,02$). С возрастом отмечается рост распространенности СД в 3 раза, достигающей значимых различий в возрастной группе 40–45 лет (табл. 1). Суммарно высокая частота СД2 у мужчин получается за счет подгруппы 40–45 лет: 8% против 1,4%. Полученные гендерные различия в частоте СД2 требуют дальнейшего анализа.

Частота MODY среди лиц молодого возраста с фенотипическими маркерами моногенных форм СД составила 33,3% (n=19), статистически незначимо выше у женщин (38,7%; n=12), чем у мужчин (26,9%; n=7). У 8 пациентов (42,1%) СД диагностирован в возрасте 25–29 лет, что показывает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования для верификации типа диабета именно в данной возрастной группе при выявлении гипергликемии.

По анкетным данным, лишь один человек в возрастной группе 25–45 лет знал, что у него есть СД2.

Проанализирована частота компонентов МС у обследованных с СД по критериям NCEP-АТР III (2001). Распространенность АО в обследованном возрасте составила 53%, его частота у женщин в 1,7 раза выше, чем у мужчин

Таблица 2. Распространенность компонентов МС среди мужчин и женщин 25–45 лет в Новосибирске

Пол	ГТГ		Гипохолестеринемия ЛПВП		АО		АГ	
	СД+	СД–	СД+	СД–	СД+	СД–	СД+	СД–
Оба пола, n (%)	11 (36)	213 (17)*	7 (23)	378 (30)	17 (53)	273 (21)*	21 (70)	415 (32)*
Мужчины, n (%)	7 (33)	143 (24)	5 (24)	146 (25)	9 (43)	108 (18)*	16 (76)	277 (47)*
Женщины, n (%)	4 (40)	70 (10)*	2 (20)	232 (33)	8 (73)	165 (23)*	6 (55)	136 (19)*

Примечание. * – $p<0,05$, статистическая значимость различий между лицами с СД и без него.

(73 и 43% соответственно). Гипертриглицеридемия (ГТГ) определена у 36% лиц с СД (у 33% мужчин и у 40% женщин); АГ – у 70% (у 76% мужчин и у 55% женщин; **табл. 2**). Гендерных различий в распространенности компонентов МС у лиц как с СД2, так и без него не выявлено.

У пациентов с подтвержденным MODY также изучена частота некоторых компонентов МС. АО у лиц из данной группы не анализировалось, так как нормальная масса тела стала одним из критериев включения. ГТГ определена у 31,6% пациентов с MODY (у 28,6% мужчин и у 33,3% женщин); АГ – у 31,6% пациентов с MODY (у 28,6% мужчин и у 33,3% женщин); гипохолестеринемия ЛПВП – у 15,8% (у 14,3% мужчин и у 16,7% женщин). Достоверных гендерных различий в распространенности исследуемых компонентов МС не выявлено.

Обсуждение

Полученные нами данные, что лишь один человек из популяционной выборки в возрасте 25–45 лет знал, что у него есть СД2, свидетельствуют о недостаточном уровне знаний сибиряков о проблеме СД. Такая низкая информированность о наличии СД2 свидетельствует об отсутствии настороженности у молодых жителей и мнении, что СД2 является проблемой лиц пожилого и старческого возраста. Аналогичные данные получены и в российском исследовании NATION, где доля лиц в возрасте 20–79 лет с ранее не диагностированным СД2 составила 54% [2, 12].

По ранее опубликованным данным согласно критериям ВНОК (2009), распространенность АО у лиц 25–45 лет в Новосибирске составила 42,6% (41% у мужчин, 44% у женщин; $p=0,433$), АГ – 33,5% (53% у мужчин, 21% у женщин; $p<0,0001$), ГТГ – 17,5% (26,3% у мужчин, 9,6% у женщин; $p<0,0001$), гипохолестеринемия ЛПВП – 24,3% (27,7% у женщин, 20,5% у мужчин; $p=0,023$), гиперхолестеринемия липопротеидов низкой плотности – 64,8% (66,8% у мужчин и 63,7% у женщин; $p=0,383$), гипергликемии плазмы крови – 29% (39,3% у мужчин, 20,1% у женщин; $p<0,0001$) [14]. Таким образом, выявлена высокая распространенность компонентов МС у молодых жителей Новосибирска. В группе с СД частота АГ и ГТГ в 2 раза выше, чем в популяционной выборке [13], АО – в 1,2 раза. Частота гипохолестеринемии ЛПВП в выборке с СД и в популяции не различается.

По данным популяционного исследования, проведенного в Сан-Антонио, и многих других публикаций, риск развития СД2 при наличии МС втрое выше по сравнению с лицами без МС. Нами выявлена высокая распространенность кардиометаболических факторов риска: АО, АГ и ГТГ в группе с СД2. Изучаемые факторы риска являются модифицируемыми, поэтому воздействие на них будет способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются данные нескольких интервенционных исследований, проведенных у подростков и детей, которые нацелены на снижение массы тела при ожирении и одновременно оценку изменений важных модифицируемых факторов риска, включая инсулинорезистентность

и компоненты МС. Из полученных данных следует, что питание с более низким содержанием углеводов вне зависимости от пищевой стратегии может быть особенно выгодно для улучшения факторов риска развития СД [11].

До 2014 г. частота MODY в Новосибирске не изучалась, так как отсутствовали возможности для проведения молекулярно-генетического исследования и, соответственно, верификации диагноза. По оценкам исследователей, от 4 до 13% случаев диабета у лиц молодого возраста обусловлены моногенными типами [14]. В нашем исследовании у 33% пациентов с клиническими проявлениями моногенных форм СД верифицирован MODY, что, возможно, показывает большую распространенность данной нозологии в Сибирском регионе и создает предпосылки к дальнейшим исследованиям. Не всегда удается безошибочно выявить тип СД на основании клинических признаков, тогда следует рассмотреть возможность использования гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов обследования. Определение таких форм диабета, как MODY, возможно лишь при проведении молекулярно-генетического исследования. Необходимость выявления и дифференциальной диагностики этих типов связана с тем, что лечение больных MODY имеет выраженную специфику, требуется персонализированный подход к терапии. Так, данной категории пациентов не всегда требуется назначение инсулина, а терапия в большинстве случаев проводится пероральными сахароснижающими препаратами или достаточно рекомендаций по рациону и режиму питания.

Распространенность компонентов МС для пациентов с MODY неизвестна. В нашем исследовании частота ГТГ у пациентов молодого возраста с СД2 и MODY сопоставима, что показывает наличие данного фактора риска вне зависимости от типа диабета.

Заключение

Среди жителей Новосибирска в возрасте 25–44 лет, по данным популяционного скрининга 2013–2017 гг., распространенность СД2 составила 2,2%, она оказалась выше у мужчин (3,5%), чем у женщин (1,1%; $p\geq 0,05$). У лиц с СД2 значимо выше распространенность таких компонентов МС, как АГ, АО и ГТГ, чем в популяционной выборке без СД.

Из обследованных пациентов 25–44 лет в 2014–2017 гг. с СД «не 1-го типа» у каждого третьего верифицирован MODY.

Распространенность ГТГ сопоставима среди пациентов молодого возраста с СД2 и MODY.

Оценка распространенности факторов риска у молодых проведена в рамках бюджетной темы № ГЗ 0324-2018-000.

Исследование пациентов с MODY выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта №14-15-00496-П.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. Eighth edition. 2017;147. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
2. 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):104-112 [Dedov I, Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi Diabet = Diabetes*. 2016;19(2):104-112 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm2004116-17

3. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., Малиевский О.А., Тюлюпаков А.Н. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая

- и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 2014;(1):51-56 [Zubkova NA, Arbatskaya NYu, Petryaikina EE, Malievskii OA, Tyul'pakov AN. Diabetes mellitus type MODY3: clinical and molecular genetic characteristics of 9 cases. *Problemy Endokrinologii*. 2014;(1):51-56 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460151-56
4. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Емельянов А.О., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Гришина Д.П. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета. *Вестник РАМН*. 2012;(1):81-86 [Peterkova VA, Kuraeva TL, Prokof'ev SA, Emel'yanov AO, Zakharova EYu, Tsygankova PG, Grishina DP. Molecular genetics and clinical features of monogenic forms of diabetes mellitus. *Vestnik RAMN*. 2012;(1):81-86 (In Russ.)].
 5. Воевода М.И., редактор. Клинико-генетические аспекты MODY диабета. Новосибирск: Издательство Сибирского отделения Российской Академии Наук; 2015 [Voevoda MI, editor. *Kliniko-geneticheskie aspekty MODY diabeta* [Clinical and genetic aspects of MODY diabetes]. Novosibirsk: Izdatel'stvo Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii Nauk; 2015 (In Russ.)].
 6. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: Identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 5):403-415. doi: 10.1177/0004563213483458
 7. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoSOne*. 2012;7(6):e37423. doi: 10.1371/journal.pone.0037423
 8. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Paola RD, Zelante L, et al. Low Prevalence of HNF1A Mutations After Molecular Screening of Multiple MODY Genes in 58 Italian Families Recruited in the Pediatric or Adult Diabetes Clinic From a Single Italian Hospital. *Diabetes Care*. 2014;37:258-260. doi: 10.2337/dc14-1788
 9. Никитин Ю.П., редактор. Сахарный диабет в практике врача-терапевта: распространенность и качество диагностики. Новосибирск: Академическое издательство «Гео»; 2016. С. 579-589 [Nikitin YuP, editor. *Sakharnyi diabet v praktike vracha-terapevta: rasprostranennost' i kachestvo diagnostiki* [Diabetes mellitus in the practice of a physician-therapist: the prevalence and quality of diagnosis]. Novosibirsk: Academic publishing house «Geo»; 2016. P. 579-589 (In Russ.)].
 10. Кунцевич А.К., Мустафина С.В., Малютин С.К., Вережкин Е.Г., Рымар О.Д. Популяционное исследование питания городского населения при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):59-65 [Kuntsevich AK, Mustafina SV, Malyutina SK, Verevkin EG, Rymar OD. Population study of urban nutrition in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2015;18(4):59-65 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm7174
 11. Gow ML, Garnett SP, Baur LA, Lister NB. The Effectiveness of Different Diet Strategies to reduce 2 Diabetes risk in Youth. *Nutrients*. 2016;8:486-498. doi: 10.3390/nu8080486
 12. Dedov I, Shestakova M, Massi Benedetti M, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabet Res Clin Pract*. 2016;15:90-95. doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010
 13. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.А., Травникова Н.Ю., Денисова Д.В. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевтический архив*. 2016;10(88):51-56 [Voevoda MI, Koval'kova NA, Ragino YuA, Travnikova NYu, Denisova DV. The prevalence of metabolic syndrome among residents of Novosibirsk at the age of 25 to 45 years. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;10(88):51-56 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881051-56
 14. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55:2631-2635. doi: 10.1007/s00125-012-2621-2

Поступила 18.01.2018

Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2-го типа: о влиянии сахароснижающей терапии на литогенез

С.К. ЯРОВОЙ^{1,3}, Е.Н. КАРЕВА², О.В. ДЖАЛИЛОВ¹

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить эффекты пероральных сахароснижающих препаратов, способные оказать влияние на вероятность рецидивирования нефролитиаза.

Материалы и методы. Статья основана на результатах обследования и лечения 315 пациентов, страдавших рецидивирующим нефролитиазом и медикаментозно компенсированным сахарным диабетом 2-го типа (СД2), проходивших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России и ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы в 2012–2017 гг. Пациенты разделены на три группы согласно примененному сахароснижающему средству: метформин, глибенкламид, канаглифлозин. Контрольную группу составили пациенты, получавшие терапию инсулином.

Результаты и обсуждение. Показана склонность метформина снижать pH мочи, что имеет негативное влияние в условиях уратного нефролитиаза, который наиболее часто встречается в популяции пациентов, страдающих СД2. Глибенкламид, наоборот, несколько защелачивает мочу. Но изменения реакции мочи под влиянием препарата не выходят за пределы нормальных значений и клинически не значимы. Канаглифлозин увеличивает диурез за счет медикаментозно индуцированной глюкозурии, а также стимулирует почечную экскрецию мочевой кислоты и ее солей. Однако канаглифлозин не вызывает существенных сдвигов pH мочи, что, возможно, несколько нивелирует повышенный риск рецидива уратного камнеобразования на фоне урикозурического эффекта препарата.

Заключение. Лекарственная терапия СД2 существенно влияет на свойства мочи у больных нефролитиазом.

Ключевые слова: нефролитиаз, сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, метафилактика нефролитиаза.

Nephrolithiasis against type 2 diabetes mellitus: on the effect of hypoglycemic therapy on lithogenesis

S.K. YAROVY^{1,3}, E.N. KAREVA², O.V. DJALILOV¹

¹N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²N.A. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Aim. To study the effects of oral hypoglycemic agents that can affect the probability of recurrence of nephrolithiasis.

Materials and methods. The article is based on the results of examination and treatment of 315 patients suffering from recurrent nephrolithiasis and medically compensated type 2 diabetes mellitus treated at the N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – the branch of the SMRC of Radiology, Ministry of Health of Russia and D.D. Pletnev City Hospital Moscow Healthcare Department in 2012–2017. The patients were divided into three groups according to the applied tool antidiabetic: metformin, glibenclamide, canagliflozin. The control group consisted of patients receiving insulin therapy.

Results and discussion. The propensity of Metformin to reduce the pH of urine, which has a negative impact in the conditions of urate nephrolithiasis, which is most common in the population of patients with type 2 diabetes mellitus. Glibenclamide, on the contrary, somewhat latches urine. But changes in the reaction of urine under the influence of the drug do not go beyond normal values and are not clinically significant. Canagliflozin increases diuresis due to medication induced glycosuria and stimulates renal excretion of uric acid and its salts. However canagliflozin does not cause significant shifts in the pH of urine that may somewhat negates the increased risk of recurrence of urate stone formation in the background of the uricosuric effect of the drug.

Conclusion. Drug therapy of type 2 diabetes mellitus significantly affects the properties of urine from patients with nephrolithiasis.

Keywords: nephrolithiasis, diabetes mellitus type 2, hypoglycemic therapy, metaphylaxis nephrolithiasis.

ИМТ – индекс массы тела
СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Мочекаменная болезнь (нефролитиаз) – заболевание, характеризующееся нарушением обмена веществ, приводящим к образованию конкрементов (камней) в почках и мочевых путях. Полного понимания этиологии нефролитиаза на сегодняшний день пока не достигнуто, однако сравнительно хорошо изучены многочисленные факторы риска формирования почечных конкрементов. Это лежит в основе метафилактики нефролитиаза – мероприятий, направленных на предотвращение рецидива заболевания.

Данные литературы о распространенности нефролитиаза среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) разрозненны. В одном из ранних исследований показано, что среди пациентов, страдающих СД2, каждый пятый (21%) имеет почечные конкременты [1]. Т. Zimmerer и соавт. (2009) дают меньшие цифры – 7,82% [2]. По оценке С.Н. Golden и соавт. (2009), наличие СД2 ассоциировано с увеличением риска формирования почечных конкрементов в 2,4 раза [3].

Факт наличия особенностей патогенеза мочекаменной болезни в условиях нарушений углеводного обмена отмечен более 10 лет назад и в настоящее время никем не оспаривается.

М. Daudon и соавт. (2007) считали, что ключевым фактором формирования почечных конкрементов в условиях СД является излишне кислая реакция мочи, т. е. низкий уровень pH мочи [1]. Другие авторы, в целом не отрицая это мнение, указывали на иные звенья патогенеза. Например, А.Р. Evan (2010) отмечал, что рост уровня инсулина, как правило, сопровождается повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и усилением реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах [4]. Имеется и диаметрально противоположное мнение, что не гиперинсулинизм, а гипергликемия влияет на канальцевую реабсорбцию глюкозы и натрия, что в свою очередь отражается на почечной экскреции мочевой кислоты [5].

А. Zell (2012) указывает, что при развитии в СД2 в условиях ожирения [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²] наряду с гиперурикемией наблюдается гиперкальциурия, что может являться предпосылкой для формирования кальций-оксалатных камней [6].

І.А. Bobulescu и соавт. (2013) отмечают, что изменения в моче при СД в целом напоминают картину при начальных стадиях подагрической нефропатии. Рост почечной экскреции мочевой кислоты в сочетании с кислой реакцией мочи сам по себе не в состоянии вызвать формирование уратных камней. По мнению авторов, ключевую роль в развитии уратного нефролитиаза на фоне СД играет истощение буферной системы, базирующейся на почечном аммонийногенезе [7].

С. Hartman и соавт. (2015) указывают на более низкую концентрацию пересыщения фосфата кальция в моче больных СД и на то, что соли при высоких, но физиологических концентрациях приобретают способность переходить в твердую фазу [8].

В связке «метаболические/эндокринные нарушения – нефролитиаз» имеется еще один компонент – лекарственная терапия. Как влияет лекарственная терапия СД на литогенез? Метаболические эффекты пероральных сахароснижающих препаратов очень яркие и, как можно предположить, не всегда позитивные с точки зрения метафилактики нефролитиаза.

Сведения в научной литературе по этому вопросу очень ограничены. Например, широко известна нежелательность назначения метформина при нарушении функции почек по причине повышенного риска лактат-ацидоза [9]. Однако влияние метформина на почечную экскрецию солей не изучено. Производные сульфонилмочевины напрямую не изменяют диурез. В отдельных случаях можно ожидать некоторого снижения диуреза за счет компенсации СД и исчезновения глюкозурии [10]. Однако остается неисследованным их влияние на другие аспекты камнеобразования.

В последнее время спектр пероральных сахароснижающих средств пополнился ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – глифлозинами. Они вызывают медикаментозно индуцированную канальцевую дисфункцию, аналогичную почечной глюкозурии. На общем фоне выделяются исследования М.І. Davies и соавт. (2015)

и Е.І. van Bommel и соавт. (2017), которые продемонстрировали способность канаглифлозина и эмпаглифлозина снижать уровень мочевой кислоты крови, однако механизм этого явления в их работах не отражен [11, 12]. Вероятно, имеет место сопутствующий урикозурический эффект, но это требует уточнения.

Ввиду вышесказанного представляется актуальным провести исследование почечных эффектов пероральных сахароснижающих средств.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 315 пациентах, страдавших рецидивирующим нефролитиазом и медикаментозно компенсированным СД2, проходивших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а также в отделениях урологии и эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы в 2012–2017 гг.

Пациенты разделены на три группы согласно примененному пероральному сахароснижающему средству. Назначение лекарственной терапии СД2 осуществлялось врачом-эндокринологом без какого-либо вмешательства со стороны урологов.

Пероральные сахароснижающие средства для исследования отбирались по нескольким позициям:

- широкое применение в практической медицине;
- высокий уровень доказанности сахароснижающего эффекта при СД2 (А или В);
- доступность (в том числе и экономическая) препарата на отечественном рынке.

Проанализировав фармакологические свойства, а также доказательную базу зарегистрированных в Российской Федерации пероральных сахароснижающих средств, мы пришли к выводу, что в наибольшей мере указанным требованиям отвечают:

- из группы бигуанидов – метформин (146 пациентов);
- из группы производных сульфонилмочевины – глибенкламид (87 пациентов);
- из группы производных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозинов) – канаглифлозин (52 пациента).

Из-за возможных затруднений при оценке полученных результатов решено воздержаться от исследования пациентов, получающих комбинированную медикаментозную терапию СД2.

Объектом изучения стал ряд биохимических показателей крови и мочи, при комплексной оценке позволяющих охарактеризовать интенсивность процесса камнеобразования.

Группу сравнения составили пациенты, страдающие СД2 и нефролитиазом, достигшие компенсации диабета с применением инсулина без использования пероральных сахароснижающих средств (30 пациентов).

Критерии исключения: СД 1-го типа, симптоматический СД, «вторичный» нефролитиаз на фоне обструкции мочевых путей, канальцевых дисфункций, генетически обусловленных ферментопатий, первичного гиперпаратиреоза; диабетическая нефропатия, выраженная почечная недостаточность вне зависимости от ее этиологии (скорость

Сведения об авторах:

Карева Елена Николаевна – д.м.н., проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Джалилов Осман Валех оглы – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

Контактная информация:

Яровой Сергей Константинович – д.м.н., в.н.с., врач – клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, ГКБ им. Д.Д. Плетнева; тел.: +7(903)225-99-22; e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4543-1480

Таблица 1. Возрастные и половые характеристики больных исследуемых групп

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Возраст, годы	63,9±1,2 (52–79)	63,0±2,0 (52–83)	61,6±2,6 (39–75)	62,7±2,6 (53–72)
М/Ж, n (%)	14/16 (46,7/53,3)	55/91 (37,7/62,3)	42/46 (47,7/52,3)	23/30 (43,3/56,7)

Примечание. В табл. 1–4 статистически достоверные различия отсутствуют.

Таблица 2. Распределение пациентов по виду нефролитиаза в исследуемых группах, n (%)

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Односторонний	25 (83,3)	121 (82,9)	71 (80,7)	46 (86,8)
В том числе коралловидный	9 (36)	49 (40,5)	27 (38)	20 (43,5)
Двусторонний	5 (16,7)	25 (17,1)	17 (19,3)	7 (13,2)
В том числе коралловидный	1 (20)	12 (48)	7 (41,1)	2 (28,6)

Таблица 3. Параметры функционального состояния почек у больных исследуемых групп

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Креатинин крови, мкмоль/л	100,8±3,2	96,1±1,4	100,8±2,4	100,0±2,2
Мочевина крови, ммоль/л	5,2±0,2	5,2±0,1	5,3±0,1	5,1±0,2
Относит. плотность мочи	1021±0,4	1020±0,1	1020±0,17	1023±0,5
Клиренс креатинина, мл/мин	95,8±2,4	92,8±1,4	89,4±1,9	91,2±1,4
Протеинурия, г/сут	0,35±0,03	0,48±0,04	0,47±0,03	0,54±0,10

Таблица 4. Биохимические параметры крови больных исследуемых групп, ммоль/л

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Натрий крови	141±0,4	142±0,2	141±0,5	141±0,3
Калий крови	4,34±0,11	4,46±0,04	4,46±0,06	4,43±0,08
Общий кальций	2,30±0,02	2,31±0,01	2,32±0,01	2,30±0,01
Неорганический фосфор	1,17±0,04	1,22±0,01	1,22±0,02	1,21±0,02
Магний крови	0,74±0,03	0,77±0,01	0,77±0,01	0,74±0,02
Хлориды крови	99,9±0,8	100,0±0,4	100,1±0,5	100,4±0,4
Мочевая кислота крови	0,32±0,01	0,35±0,01	0,37±0,01	0,36±0,01

Таблица 5. Диурез (мл), pH мочи и почечная экскреция метаболитов (ммоль/сут) у больных исследуемых групп

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Диурез	1722±38	1745±18	1716±21	2464±45*
pH	5,42±0,08	5,09±0,02*	6,43±0,05*	5,71±0,05
Экскреция мочевины	530±18	525±8	503±10	503±13
Экскреция креатинина	0,12±0,03	0,19±0,02	0,22±0,03	0,32±0,04*
Экскреция натрия	147,5±7,5	148,4±3,8	155,0±4,9	154,5±6,0
Экскреция калия	44,3±2,1	46,9±1,4	49,6±2,2	48,7±2,6
Экскреция кальция	4,30±0,22	3,64±0,09*	3,44±0,11*	3,38±0,15*
Экскреция фосфатов	21,2±1,3	23,7±0,7	24,6±0,9	23,3±1,1
Экскреция магния	3,24±0,10	3,41±0,05	3,36±0,05	3,39±0,08
Экскреция хлоридов	154,1±4,8	157,2±2,5	161,0±3,2	163,9±3,6
Экскреция мочевой кислоты	2,31±0,12	2,68±0,09	2,75±0,11	3,67±0,20*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), комбинированная терапия СД2, декомпенсированный СД2 ($HbA1c < 6,5\%$), активные инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы.

Статистический анализ цифровых данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США) с использованием для сопоставления значений независимых выборок непарного критерия Стьюдента, а для оценки значимости различий в частоте встречаемости анализируемого признака – критерия χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ сопоставимости исследуемых групп.

На первом этапе нужно было сопоставить получившиеся группы по основным демографическим показателям (пол, возраст), а также по функциональному состоянию почек, количеству и локализации почечных конкрементов, их минеральному составу. Существенные межгрупповые различия по этим показателям могут значительно обесценить конечные результаты исследования.

Средний возраст больных, а также соотношение числа мужчин и женщин в группах, разделенных согласно назначенному противодиабетическому препарату, оказалось примерно одинаковым (табл. 1). Несколько меньшая доля мужчин отмечена в группе 2 (метформин) – 37,7%, однако при статистическом анализе (метод χ^2) различия оказались незначимыми.

У всех включенных в исследование пациентов обнаружены камни почек. У большинства пациентов выявлен односторонний нефролитиаз (80,7–86,8% в зависимости от группы). Существенно реже диагностировались конкременты обеих почек (в 13,2–19,3% соответственно; табл. 2). Имеющиеся различия между группами в соотношении одностороннего и двустороннего нефролитиаза оказались статистически незначимыми (метод χ^2).

Была оценена функция почек. Во всех группах уровень креатинина крови оказался в пределах нормы или незначительно превышал ее. Пациенты с выраженной почечной недостаточностью из исследования исключались.

Уровень протеинурии колебался от $0,35 \pm 0,03$ г/сут в 1-й группе (инсулин) до $0,54 \pm 0,10$ г/сут в 4-й группе (канаглифлозин; табл. 3), но эти различия не имели статистической достоверности. Пациенты с развернутой клинической картиной диабетической нефропатии в исследование не включались.

Фильтрационная функция почек определялась по пробе Реберга. У большинства пациентов этот показатель был в пределах нормы. Средние его значения варьировали от $89,4 \pm 1,9$ мл/мин в 3-й группе (глибенкламид) до $95,8 \pm 2,4$ мл/мин в 1-й группе (инсулин). Статистически достоверных различий между группами не отмечено.

Таким образом, изучаемые группы оказались сопоставимы по основным демографическим и медицинским параметрам.

Влияние пероральных сахароснижающих средств на литогенные свойства мочи

«Литогенные свойства мочи» – это обобщающее понятие, объединяющее ряд функциональных почечных показателей, влияющих на интенсивность камнеобразования. Уровень почечной экскреции солей – основных компонентов мочевых камней, относительная плотность и реакция утренней порции мочи позволяют с большой вероятностью предсказывать возможное рецидивирование нефролитиаза определенного химического состава. Существенно повышает ценность исследования дополнительная оценка скорости клубочковой фильтрации, сыровоточных концентраций электролитов и ионов, участвующих в камнеобразовании.

Определение основных показателей электролитного состава крови не выявило статистически значимых различий между исследуемыми группами (табл. 4). Концентрация натрия, калия, кальция, фосфора, магния и хлора в крови всех больных – в пределах нормы. Это вполне ожидаемый результат, свидетельствующий об адекватности набора пациентов для исследования. Электролитные нарушения при сохранной фильтрационной функции почек косвенно свидетельствуют о вторичном характере нефролитиаза.

Анализ влияния пероральных гипогликемических препаратов на литогенные свойства мочи показал, что все они в разной степени влияют на отдельные литогенные факторы (табл. 5).

Параметры мочи у пациентов, получавших монотерапию инсулином (1-я группа), считались контрольными значениями, с которыми сравнивались результаты других групп. У пациентов 2-й группы, получавших метформин, отмечено достоверное снижение рН мочи и снижение по-

сочной экскреции кальция. У больных 3-й группы, получавших глибенкламид, наоборот, наблюдалось защелачивание мочи и также происходило снижение кальциурии. В 4-й группе (канаглифлозин) отмечено увеличение диуреза, что связано с индуцированным осмотическим диурезом вследствие ингибирования реабсорбции глюкозы в проксимальном канальце. В соответствии с этим отмечалась более высокая относительная плотность мочи по сравнению с 1, 2, 3-й группами (1023 по сравнению с 1020 – 1021 ; $p < 0,05$) за счет повышенной концентрации глюкозы в моче. Также в этой группе отмечалось увеличение почечной экскреции креатинина ($p < 0,05$) и мочевой кислоты с мочой ($p < 0,05$). Суточная экскреция кальция, как и в других группах, оказалась сниженной ($p < 0,05$).

По таким параметрам, как экскреция мочевины, натрия, калия, хлоридов, неорганического фосфата и магния, достоверных различий между группами не выявлено.

Диурез в 1, 2, 3-й группах оказался примерно одинаков, а в 4-й группе – достоверно повышен по сравнению с пациентами, получавшими инсулин (1-я группа).

В группе больных, получавших канаглифлозин (4-я группа), значения рН мочи достоверно отличались от контрольных значений. В то же время у больных 2-й группы (метформин) наблюдалось значительное снижение рН утренней порции мочи ($5,09 \pm 0,02$), свидетельствуя о ее закислении, а у больных 3-й группы, получавших глибенкламид, наоборот, происходило защелачивание мочи ($6,43 \pm 0,05$).

Обсуждение

Целесообразно проанализировать факторы, потенциально влияющие на риск камнеобразования у больных, получающих различные пероральные гипогликемические средства.

У больных, получающих терапию метформином, наиболее значимым фактором, влияющим на камнеобразование, следует считать сдвиг реакции мочи в кислую сторону. В настоящее время установлено, что в основе формирования мочекислых камней лежат три основных механизма: 1) повышенная почечная экскреция мочевой кислоты и ее солей; 2) резко кислая реакция мочи; 3) сниженный диурез с высокой плотностью мочи.

Отдельные исследователи считают, что наиболее важным патогенетическим фактором является высокая кислотность мочи [13, 14]. У пациентов, страдающих СД2, имеется изначальная склонность к закислению мочи, по всей видимости, связанная с инсулинорезистентностью [15], а длительная терапия метформином склонна еще больше усиливать указанную тенденцию. Однако на фоне терапии метформином отмечается снижение почечной экскреции кальция, что должно уменьшать риск (по крайней мере, относительный риск) образования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камней.

У больных, получавших глибенкламид, отмечено защелачивание мочи по сравнению с контрольной группой пациентов, что потенциально может способствовать усилению кристаллизации оксалатов и, особенно, фосфатов. Патопатология кальций-оксалатного нефролитиаза (он доминирует по частоте встречаемости в общей популяции), помимо изменения реакции мочи, включает в себя повышенную экскрецию промоторов камнеобразования, таких как ионы кальция, оксалата, мочевой кислоты, при снижении экскреции ингибиторов литогенеза [16]. В то же время изменения этих показателей у большинства больных не выходили за пределы нормы, а экскреция кальция с мочой снижалась.

У больных, получавших канаглифлозин, отмечалось увеличение диуреза, что считается благоприятным фактором в отношении камнеобразования, причем независимо от химического состава конкрементов. Потенциально опасным может считаться увеличение почечной экскреции мочевой кислоты. Однако при нормальных значениях рН мочи это сказывается в меньшей степени. Так что урикозурический эффект канаглифлозина в условиях нефролитиаза вряд ли целесообразно рассматривать как полностью негативный.

Разумеется, полученные результаты не стоит считать окончательными. Гораздо больший интерес по сравнению с почечной экскрецией солей представляют данные о частоте рецидивирования почечных конкрементов. Но для получения этих сведений требуется длительное, возможно, многолетнее, наблюдение за этими пациентами.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что лекарственная терапия СД2 существенно влияет на свойства мочи у больных нефролитиазом. В ряде случаев может оказаться целесообразным пересмотр схемы терапии СД2 с учетом показателей функционального состояния почек.

Наиболее важный, на наш взгляд, вывод состоит в том, что **метформин**, являющийся средством первого ряда при лечении СД2, в условиях нефролитиаза требует взве-

щенного, осмотрительного назначения. Если форма нефролитиаза по минералогической классификации неизвестна (а такое в общемедицинской практике встречается нередко), целесообразно по возможности воздержаться от назначения метформина или хотя бы минимизировать его дозировку, комбинируя метформин с более безопасными с точки зрения нефролитиаза препаратами, например с глиптинами.

Очень нежелательно назначение метформина, если у пациента с нефролитиазом в серии общих анализов мочи стойко прослеживается резко кислая реакция мочи: в этой ситуации высока вероятность уратных камней.

Производные сульфонилмочевины, в частности, глибенкламид, в связи с защелачиванием мочи могут потенциально повышать риск образования кальций-оксалатных камней. Однако риск этот относительно невелик и, скорее всего, клинически незначим, поскольку изменения рН мочи под влиянием препарата не выходят за пределы нормальных значений.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, в частности, канаглифлозин, за счет осмотического диуреза снижают концентрацию солей в моче, что уменьшает риск камнеобразования. Урикозурический эффект опасен при низких значениях рН (>5,5), на что стоит обратить внимание, особенно если состав камней не известен.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daudon M, Jungers P. Diabetes and nephrolithiasis. *Curr Diab Rep.* 2007;7(6):443-448. doi: 10.1007/s11892-007-0075-6
2. Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP, et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int.* 2009;82(3):350-355. doi: 10.1159/000209371
3. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;6:1853-1878. doi: 10.1159/000209371
4. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010;5(25):831-841. doi: 10.1007/s00467-009-1116-y. Epub 2009 Feb 7
5. Bartoletti R, Cai T, Montdaine N, Melone F. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int.* 2007;79:3-7. doi: 10.1159/000104434
6. Zell A. Kidney Stones in Relation to Obesity and Diabetes. *Diabetes In Control.* 2012. Available from: <http://www.diabetesincontrol.com/kidney-stones-in-relation-to-obesity-and-diabetes>
7. Bobulescu IA, Maalouf NM, Capolongo G, et al. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Nov 15;305(10):F1498-503. doi: 10.1152/ajprenal.00374.2013
8. Hartman C, Friedlander JI, Moreira DM, et al. Differences in 24-h urine composition between nephrolithiasis patients with and without diabetes mellitus. *BJU Int.* 2015 Apr;115(4):619-624. doi: 10.1111/bju.12807
9. Borbély Z. Chronic kidney diseases, metformin and lactic acidosis. *Vnitř Lek.* 2016 Apr;62(4):299-303.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
11. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Apr;17(4):426-429. doi: 10.1111/dom.12439
12. Van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Mar 2. 2017 Apr 3;12(4):700-710. doi: 10.2215/CJN.06080616.
13. Sakhaee K. Uric Acid Metabolism and Uric Acid Stones. In: *Urinary Tract Stone Disease.* Manchester, UK: Springer; 2011. P. 185-193.
14. Arrabal-Martín M, Cano-García MC, Arrabal-Polo MÁ, et al. Etiopathogenic factors of the different types of urinary lithiasis. *Arch Esp Urol.* 2017 Jan;70(1):40-50.
15. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004;65:386-392. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.
16. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother.* 2007;12:86-90.

Поступила 11.04.2018

Распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области

Ю.А. КОВАЛЕВА¹, А.В. ДРЕВАЛЬ¹, Н.В. КУЛАКОВ¹, С.И. ФЕДОРОВА¹, И.А. ИЛОВАЙСКАЯ^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области.

Материалы и методы. Кардиореспираторное мониторирование выполнено 55 больным акромегалией (18 мужчин и 37 женщин): 27 больным с впервые выявленным заболеванием, 28 больным на фоне лечения акромегалии (из них 18 человек с неконтролируемой и 10 – с контролируемой акромегалией). Все подгруппы не различались по полу, индексу массы тела (ИМТ) и возрасту. Суточное (24-часовое) мониторирование артериального давления проведено 39 больным (12 мужчин и 27 женщин; из них у 14 пациентов акромегалия впервые выявлена, у 15 отмечался частичный и у 10 – полный контроль акромегалии на фоне проводимого лечения).

Результаты и обсуждение. Обнаружена высокая распространенность нарушений дыхания во сне и у больных с впервые выявленным заболеванием, а также на фоне недостаточно эффективного лечения и при достижении контроля над акромегалией (92,6; 83,5 и 70% соответственно). Наиболее часто выявлялись нарушения дыхания во сне тяжелой и среднетяжелой степени (78,8; 72,2 и 60% соответственно). У пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией существенно не различались медианы показателей индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ; 31 и 38,5 соответственно), число эпизодов апноэ за период исследования (76 и 72 соответственно) и уровень сатурации (93 и 93,5% соответственно), в то время как у пациентов с контролируемой акромегалией эти параметры улучшались (ИАГ – 20, эпизодов апноэ – 45,5 и сатурация – 95%). Пик десатурации ниже физиологического у 91,7; 86,7 и 77,8% больных с впервые выявленной, неконтролируемой и контролируемой акромегалией соответственно. Тяжесть нарушений дыхания во сне не зависела от степени повышения уровня соматотропного гормона и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа, а также длительности акромегалии. При акромегалии сохраняют свое значение такие общепопуляционные факторы риска нарушений дыхания во сне, как ИМТ и возраст, однако не имеет значения пол пациента. Нарушения дыхания во сне ассоциировались с отсутствием физиологического снижения систолического и диастолического артериального давления в ночное время.

Заключение. Акромегалия *per se* является фактором риска нарушений дыхания во сне. Высокая распространенность нарушений дыхания во сне у больных акромегалией даже после достижения контроля над заболеванием свидетельствует о необходимости специализированного лечения этих нарушений.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, акромегалия, индекс апноэ-гипопноэ, артериальная гипертензия, сатурация, десатурация.

Prevalence and risk factors of sleep breathing disorders in patients with acromegaly from Moscow region

Yu.A. KOVALEVA¹, A.V. DREVAL¹, N.V. KULAKOV¹, S.I. FEDOROVA¹, I.A. ILOVAYSKAYA^{1,2}

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. Assessment of prevalence and risk factors of sleep breathing disorders in patients with acromegaly from Moscow region.

Materials and methods. Cardiorespiratory monitoring was executed to 55 patients with acromegaly (18 men and 37 women): 27 patients with de novo disease, 28 patients on treatment of acromegaly (including 18 patients with uncontrolled and 10 – with controlled acromegaly). All subgroups did not differ on sex, BMI and age. Also 24-hour monitoring of arterial blood pressure was carried out in 39 patients (12 men and 27 women, 14 patients with de novo acromegaly, 15 and 10 patients with uncontrolled and controlled acromegaly, respectively).

Results and discussion. The high prevalence of sleep breathing disorders (SBD) was revealed in patients with acromegaly from Moscow Region. SBD was found in 92.6%, 83.5% and 70.0% patients with newly diagnosed, uncontrolled and controlled acromegaly, respectively. The majority of patients had severe/moderate SBD in all subgroups (78.8%, 72.2% and 60.0%, respectively). In patients with newly diagnosed and uncontrolled acromegaly index of apnea-hypopnea (31 and 38.5 respectively), number of apnoe episodes (76 and 72) and saturation level (93% and 93.5%) did not differ significantly while these parameters were better in patients with a controlled acromegaly (apnea-hypopnea index 20, apnea episodes 45.5 and saturation level 95%). The peak of desaturation was subphysiological in 91.7%, 86.7% and 77.8% of patients with newly diagnosed, uncontrolled and controlled acromegaly, respectively. Severity of SBD did not depend on GH and IGF-1 levels as well as acromegaly duration. Such all-population risk factors of SBD as BMI and age were valuable for patients with acromegaly, however gender did not matter. SBD were associated with lack of physiological decrease of systolic and diastolic night BP.

Conclusion. Acromegaly *per se* is a strong risk factor of sleep breathing disorders. The high prevalence of sleep breathing disorders in patients with acromegaly even after achievement of control over a disease emphasized need of specialized treatment of these violations.

Keywords: sleep breathing disorders, acromegaly, apnea-hypopnea index, arterial hypertension, saturation, desaturation.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВГН – верхняя граница половозрастной нормы
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИРМА – иммунорадиометрический анализ
ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовый фактор 1-го типа
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СТГ – соматотропный гормон

Акромегалия представляет собой симптомокомплекс, развивающийся на фоне хронической патологической гиперпродукции соматотропного гормона (СТГ) и ассоциированной с ней гиперпродукцией инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) [1]. Длительное повышение уровней СТГ и ИРФ-1 у больных акромегалией приводит к различным изменениям, к которым, в частности, относятся краниофасциальная деформация, гипертрофия мягких тканей неба и гортани, отек слизистых оболочек верхних дыхательных путей и бронхов [2–4]. Это способствует более высокой частоте развития нарушений дыхания во сне при акромегалии по сравнению с общей популяцией: если среди взрослого населения этот показатель колеблется от 9 до 38% [5], то у больных акромегалией он варьирует от 27 до 80–95% в зависимости от методов обследования и использованных диагностических критериев [6–9]. В общей популяции нарушения дыхания во сне ассоциированы с резистентной артериальной гипертензией (АГ) и являются предиктором более высокого риска сердечно-сосудистых событий [10–13]. При акромегалии именно сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности [14], поэтому изучение нарушений дыхания во сне при данном заболевании и оценка их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются актуальной проблемой.

Целью настоящего исследования стала оценка распространенности нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области, и выявление взаимосвязи между тяжестью нарушения дыхания во сне, наличием АГ и активностью акромегалии.

Материалы и методы

Обследовано 55 больных акромегалией: 18 мужчин (28,2%) и 37 женщин (67,38%), находившихся на стационарном лечении в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Диагноз акромегалии установлен на основании клинико-гормональных изменений (характерные симптомы, уровень ИРФ-1 выше половозрастной нормы, уровень СТГ после нагрузки глюкозой выше 1 нг/мл, наличие аденомы гипофиза при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга). На фоне лечения акромегалия считалась контролируемой при достижении целевых значений гормональных показателей, т. е. когда уровень ИРФ находится в пределах половозрастной нормы и уровень СТГ <2,0 нг/мл; если целевые значения на фоне лечения не достигались, акромегалия расценивалась как неконтролируемая. Длительность акромегалии определялась от момента появления первых признаков заболевания до момента включения в исследование.

Определение уровней СТГ и ИРФ-1 осуществлялось при помощи иммунорадиометрического анализа (ИРМА) на тест-системах Immunotech A (Beckman Coulter Compa-

ny, США). Референсные значения для ИРФ-1 указывались с учетом пола и возраста обследуемых больных. Для более точного определения активности акромегалии уровень ИРФ-1 представлен как процент превышения верхней границы половозрастной нормы (ВГН) и рассчитан по следующей формуле:

$$\text{Превышение ВГН, \%} = (\text{измеренный ИРФ-1}) \times 100 / [\text{ВГН ИРФ-1}] - 100.$$

Для расчета индекса массы тела использовалась стандартная формула:

$$\text{ИМТ} = (\text{масса тела, кг}) / (\text{рост, м})^2.$$

Для диагностики нарушения дыхания во сне применялось ночное респираторное мониторирование при помощи прибора Apnea Link (Res Med Inc., Австралия) с определением индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ). Нарушения дыхания во сне расценивались как тяжелые, если ИАГ составлял ≥ 30 , средней степени тяжести – ИАГ 15–29, легкой степени – ИАГ 5–14, отсутствие нарушений – ИАГ <5.

Среди 55 обследованных больных – 27 пациентов с впервые выявленной акромегалией, не получавших ранее никакого лечения, и 28 больных с ранее установленным диагнозом, которые уже получали лечение по поводу акромегалии: 8 (28,6%) – аналоги соматостатина и нейрохирургическое лечение, 7 (25%) – только аналоги соматостатина, 5 (17,9%) – только нейрохирургическое лечение; 4 (14,3%) – аналоги соматостатина, оперативное лечение и лучевую терапию; 1 пациент (3,55%) – дофаминомиметик, аналоги соматостатина, хирургическое лечение; 1 пациент (3,55%) – дофаминомиметик в качестве монотерапии; 2 пациента (7,1%) получили только лучевую терапию. Из 28 больных, получавших лечение акромегалии, у 18 диагностирована неконтролируемая акромегалия и у 10 – контролируемая. В соответствии с активностью акромегалии пациенты разделены на три группы, сравнительная характеристика обследованных больных представлена в **табл. 1**. Все группы статистически значимо не различались по полу, возрасту и ИМТ ($p > 0,05$); уровни СТГ и ИРФ-1 оказались выше, а длительность акромегалии – меньше у больных с впервые выявленным заболеванием.

Суточное (24-часовое) мониторирование артериального давления (СМАД) проведено 39 больным (12 мужчин и 27 женщин; 14 пациентов с впервые выявленной акромегалией, 15 – с неконтролируемой акромегалией и 10 – с контролируемой). Использовалось устройство MECG-DP-NS-01 (Advanced Technology, Россия) стандартным методом осцилометрического измерения АД. Все группы статистически не различались по полу, ИМТ и возрасту (**табл. 2**).

Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS, версия 22.0 для Windows, и стандартных методов вариационной статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили]. Для определения статистической значимости различий в независимых группах использовался метод Крускала–Уоллиса для множественного сравнения и U-тест Манна–Уитни с поправкой Бонферони для попарного сравнения групп. Для выявления корреляции между показателями

Сведения об авторах:

Ковалева Юлия Александровна – к.м.н., с.н.с. отд-ния терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Древал Александр Васильевич – д.м.н., проф., руководитель отд-ния терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Кулаков Николай Викторович – врач отд-ния функциональной диагностики, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Федорова Светлана Ивановна – к.м.н., руководитель отд-ния функциональной диагностики МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Контактная информация:

Иловойская Ирэна Адольфовна – к.м.н., с.н.с. отд-ния терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доц. каф. поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; тел.: +7(901)545-38-09; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

Таблица 1. Клиническая характеристика основных показателей в группах исследования зависимости от наличия или отсутствия лечения акромегалии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Впервые выявленная акромегалия (n=27)	Акромегалия на фоне лечения (n=28)		p
		неконтролируемая (n=18)	контролируемая (n=10)	
Возраст, годы	56,0 [47,0; 64,0]	53,5 [46,5; 64,5]	59,0 [47,0; 65,0]	0,973
Пол, м/ж, %	33,3/66,7	38,9/61,1	20/80	0,343
ИМТ, кг/м ²	30,2 [27,8; 34,4]	31,5 [27,7; 35,8]	30,3 [28,1; 32,2]	0,884
Уровень СТГ, нг/мл	12,8 [4,6; 23,0]	3,0 [1,9; 4,9]	1,2 [0,35; 1,85]	0,000
ИРФ-1, нг/мл	907,0 [423,0; 1140,0]	561,5 [286,0; 760,3]	181,5 [151,5; 214,0]	0,000
ИРФ-1, процент превышения ВГН	272,5 [109,0; 336,0]	129,5 [20,0; 185,3]	-21,5 [-29,8; -9,5]	0,000
Длительность акромегалии, годы	5,0 [3,0; 11,0]	11,0 [6,0; 20,8]	17,5 [10,8; 21,8]	0,003
Длительность АГ, годы	6,5 [1,0; 14,75]	7,5 [2,75; 10,5]	10,0 [2,75; 13,5]	0,3

Таблица 2. Клиническая характеристика больных акромегалией, которым проводилось 24-часовое мониторирование АД, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Впервые выявленная акромегалия (n=14)	Акромегалия на фоне лечения (n=25)		p
		неконтролируемая (n=15)	контролируемая (n=10)	
Возраст, годы	59,0 [46,8; 62,3]	55,0 [46,0; 66,3]	58,0 [47,0; 65,0]	0,928
Пол, м/ж, %	28,6/71,4	42,9/57,1	18,2/81,8	0,82
ИМТ, кг/м ²	28,2 [27,4; 32,4]	34,7 [28,3; 37,6]	29,8 [27,3; 31,5]	0,353
Уровень СТГ, нг/мл	15,6 [5,2; 23,2]	3,1 [1,4; 4,3]	1,5 [0,6; 2,1]	0,000
ИРФ-1, нг/мл	826,0 [421,8; 1073,0]	561,5 [277,0; 761,8]	207,0 [153,0; 252,0]	0,001
ИРФ-1, процент превышения ВГН	264,5 [89,3; 333,0]	141,0 [21,0; 177,5]	-12,0 [-28,0; -4,0]	0,000
Длительность акромегалии, годы	4,0 [3,0; 7,0]	9,0 [5,0; 23,0]	17,5 [12,25; 21,75]	0,002
Длительность АГ, годы	5,0 [0; 14,5]	7,0 [0; 12,3]	9,0 [2,0; 10,0]	0,2

телями применялся критерий Спирмана. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (95% уровень значимости), тенденция определялась при уровне *p* в пределах от 0,05 до 0,08.

Результаты

Из 55 обследованных больных акромегалией 47 (85,4%) имели нарушения дыхания во сне, о чем свидетельствовал повышенный ИАГ, который составил 27,0 [12,0; 47,0] эпизода в час. Среди них 27 (49,1%) больных имели тяжелую степень апноэ сна, 13 (23,6%) пациентов – апноэ средней тяжести и 7 (12,7%) – легкую степень нарушений дыхания во сне. Распространенность и тяжесть нарушений дыхания во сне у больных акромегалией в зависимости от активности заболевания представлена в табл. 3.

ИАГ не коррелировал с уровнями СТГ и процентом превышения ИРФ-1. Тем не менее выявлены корреляции между ИАГ и ИМТ, ИАГ и возрастом, ИАГ и длительностью АГ (табл. 4).

Снижение физиологического уровня сатурации в период сна ниже референсных значений (94–98% у здоровых лиц) зарегистрировано у 54,2% пациентов с впервые выявленной акромегалией, у 50% в неконтролируемой фазе заболевания и у 33,3% больных, достигших контроля акромегалии. Пик десатурации (не менее 90% у здоровых лиц) ниже физиологического значения у 91,7% нелеченых, у 86,7% больных в неконтролируемой фазе и у 77,8% в контролируемой фазе акромегалии.

У мужчин нарушения дыхания во сне выявлены в 15 из 18 (83,3%) случаев, у женщин – в 32 из 37 (86,5%); ИАГ составил 38,0 [8,8; 49,2] и 26,0 [14,1; 47,0] соответственно.

Распространенность АГ в группах обследованных больных составила 81,5; 83,3 и 100% соответственно. У боль-

шинства больных во всех группах превалировала АГ II и III стадии (см. рисунок).

У больных с впервые выявленной акромегалией обнаружена обратная корреляция между ИАГ и степенью снижения ночного систолического АД ($r=-0,574$, $p=0,03$). У больных с активной акромегалией (впервые выявленной + неконтролируемой) установлены прямые корреляции между ИАГ и стадией АГ ($r=0,466$, $p=0,012$), ИАГ и средним ночным диастолическим АД ($r=0,443$, $p=0,018$), а также обратные корреляции между ИАГ и степенью снижения систолического и диастолического АД ($r=-0,612$, $p<0,001$ и $r=-0,58$, $p<0,001$ соответственно). Стадия АГ обратно коррелировала с пиком десатурации ($r=-0,554$, $p=0,003$) и прямо – с ИАГ ($r=0,373$, $p<0,05$).

Обсуждение

По данным настоящего исследования, у подавляющего большинства больных акромегалией диагностировались нарушения дыхания во сне: и у впервые выявленных больных, и на фоне недостаточно эффективного лечения, и при достижении контроля над акромегалией (92,6; 83,3 и 70% соответственно; см. табл. 3). В структуре нарушений дыхания во сне преобладали тяжелые и среднетяжелые проявления. Частота нарушений дыхания во сне тяжелой степени оказалась сходной у пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией (51,9 и 55,5% соответственно), тогда как у пациентов, достигших контроля акромегалии, она статистически значимо ниже (30%; $p=0,002$). Доля больных без нарушений дыхания во сне ниже при впервые выявленной акромегалии по сравнению с неконтролируемой (7,4 и 16,7% соответственно; $p=0,03$), а у пациентов с контролируемой акромегалией – ниже по сравнению с контролируемой (16,7 и 30%; $p=0,03$).

Таблица 3. Распространенность и характеристика нарушений дыхания во сне у больных акромегалией в зависимости от активности заболевания

Показатели	Впервые выявленная акромегалия (n=27)	Акромегалия на фоне лечения	
		неконтролируемая (n=18)	контролируемая (n=10)
Распространенность нарушений дыхания во сне (n, %)			
Тяжелые	14 (51,9)	10 (55,5)	3 (30,0)
Среднетяжелые	7 (25,9)	3 (16,7)	3 (30,0)
Легкие	4 (14,8)	2 (11,1)	1 (10,0)
Отсутствуют	2 (7,4)	3 (16,7)	3 (30)
Основные показатели дыхательных нарушений, Ме [25-й; 75-й перцентили]			
ИАГ, эпизоды в час	31,0 [16,0; 48,0]	38,5 [5,0; 47,3]	20,0 [3,5;41,8]
эпизоды апноэ	76,0 [20,0; 190,0]	72,0 [3,0; 180,0]	45,5 [1,0; 131,0]
эпизоды гипопноэ	91,0 [54,0; 140,0]	110,0 [22,8; 246,0]	92,0 [25,3; 176,5]
Сатурация, %	93,0 [90,0; 94,0]	93,5 [92,0; 95,0]	95,0 [92,0; 96,0]
Пик десатурации, %	79,5 [71,0; 86,8]	82,0 [70,0; 88,0]	87,0 [82,0; 90,0]

У пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией существенно не различались медианы показателей ИАГ (см. табл. 3), числа эпизодов апноэ за период исследования и уровня сатурации, в то время как ИАГ и число эпизодов апноэ были ниже, а уровень сатурации – выше (95%) у пациентов с контролируемой акромегалией. При этом число эпизодов гипопноэ за период исследования не различалось между группами.

Таким образом, в данном исследовании у больных с контролируемой акромегалией доля больных с тяжелой степенью нарушений статистически значимо меньше, а доля больных без нарушений дыхания – больше по сравнению с активной и неконтролируемой стадиями заболевания. Для снижения частоты и тяжести нарушений дыхания во сне при акромегалии принципиально важно достижение контроля над основным заболеванием. Снижение на фоне лечения уровней СТГ и ИРФ-1 без достижения целевых критериев контроля акромегалии не имело принципиального значения для нарушений дыхания во сне. Тем не менее даже после достижения контроля акромегалии частота нарушений дыхания во сне оставалась выше популяционной.

Результаты исследования согласуются с данными литературы о том, что частота нарушений дыхания во сне хотя и уменьшается на фоне достижения биохимического контроля акромегалии вследствие медикаментозного или хирургического лечения, но в 30–40% случаев сохраняется, несмотря на нормализацию уровней СТГ/ИРФ-1 [7, 14].

Известными факторами, способствующими нарушению дыхания во сне, являются избыток массы тела и возраст.

По данным литературы, распространенность нарушений дыхания во сне в популяции выше у лиц с избыточной массой тела, кроме того, она увеличивается с возрастом [5]. В обследуемой когорте больных с акромегалией также отмечены прямые взаимозависимости между ИАГ и ИМТ, а также ИАГ и возрастом. Тем не менее при впервые выявленной акромегалии более значимым фактором являлся возраст, а на фоне лечения – ИМТ (см. табл. 4). У больных с контролируемой акромегалией отмечалась тенденция к зависимости ИАГ и ИМТ, однако корреляций с другими показателями не получено (возможно, это связано с небольшим числом наблюдений в данной группе). На фоне гиперпродукции СТГ у больных с акромегалией отмечаются отек мягких тканей, увеличение массы мышечной и хрящевой ткани, и поэтому без лечения ИМТ отражает в первую очередь активность заболевания, а не долю жировой ткани. Вероятно, поэтому у больных с впервые выявленной акромегалией, в отличие от общей популяции, ИМТ не является предиктором развития нарушений дыхания во сне. Это показано и в других исследованиях [15, 16].

У пациентов с акромегалией выявлено значительное снижение кислородной насыщенности организма, о чем свидетельствуют снижение уровня сатурации (у половины пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией и у трети больных, достигших контроля акромегалии) и снижение уровня десатурации у подавляющего большинства пациентов. Несмотря на некоторую тенденцию в улучшении этих показателей при достижении контроля акромегалии, восстановления физиологического уровня сатурации не отмечено.

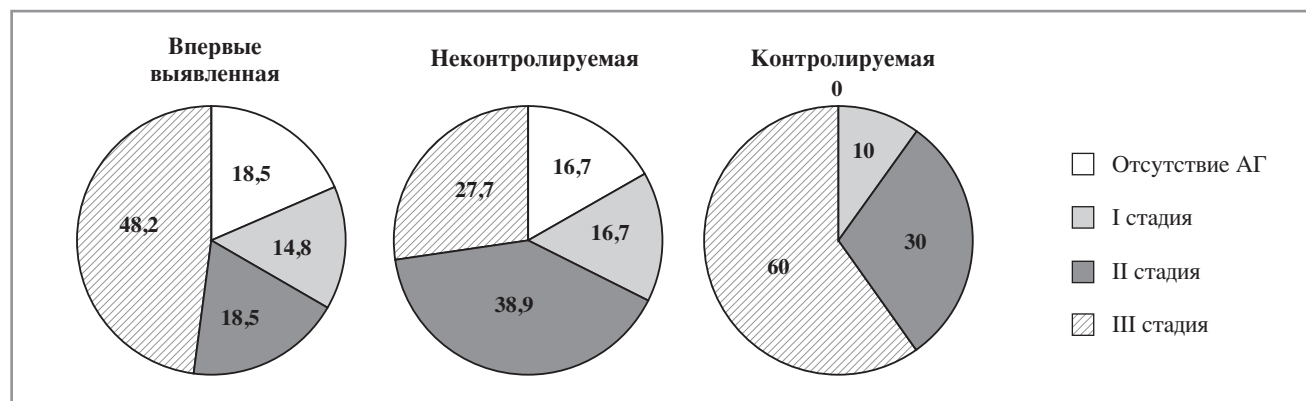
**Распространенность и выраженность АГ у обследованных больных акромегалией.**

Таблица 4. Взаимосвязи между ИАГ и факторами риска нарушений дыхания во сне у обследованных пациентов с акромегалией

ИАГ в различных группах больных	ИМТ	Возраст	Длительность АГ
Все обследованные больные (n=55)	r=0,441 p<0,005	r=0,443 p<0,005	r=0,396 p<0,005
Впервые выявленная (активная) акромегалия (n=27)	r=0,279 p=0,159	r=0,52 p<0,01	r=0,486 p<0,05
Больные на лечении (n=28)	r=0,571 p<0,01	r=0,358 p=0,061	r=0,333 p=0,083
Неконтролируемая акромегалия (n=18)	r=0,533 p<0,05	r=0,578 p<0,05	r=0,464 p=0,053
Активная + неконтролируемая акромегалия (n=45)	r=0,407 p<0,01	r=0,538 p<0,001	r=0,442 p<0,01
Контролируемая акромегалия	r=0,49 p=0,074	r=0,179 p=0,31	r=0,34 p=0,165

В нашем исследовании не получено статистически значимой разницы в распространенности нарушений дыхания во сне в зависимости от пола ($p>0,05$), в отличие от общей популяции, где распространенность нарушения дыхания во сне у мужчин (13–33%) превышает этот показатель у женщин (6–19%) [5]. Несмотря на то что медиана ИАГ выше у мужчин по сравнению с женщинами (38 и 26 соответственно), статистически значимых различий ИАГ у мужчин и женщин не выявлено, что сравнимо с результатами других исследований [15].

Распространенность АГ в нашем исследовании оказалась значительно выше по сравнению с данными других исследований. Так, в метаанализе 18 исследований с участием 2562 пациентов она составила в среднем 35% (18–60%) [9]. Диагноз АГ в нашем исследовании основывался на многократном измерении АД в течение 2 нед, а также на результатах СМАД, в то время как в некоторых других исследованиях он поставлен на основании однократного измерения АД, чем и можно объяснить такие различия. Учитывая полученную корреляцию между тяжестью дыхательных расстройств и длительностью АГ, оказалось интересным более подробно рассмотреть взаимовлияние нарушений дыхания во сне и профиля АД. По данным СМАД, нарушения дыхания во сне влияли на его ритм, приводя к отсутствию физиологического снижения АД в ночное время.

В нашем исследовании имелись определенные ограничения. Пациентам проводилось кардиореспираторное мониторирование, а не полисомнографическое исследование, которое на сегодняшний день является «золотым стандартом» в диагностике нарушений дыхания во сне

и оценке степени тяжести имеющихся нарушений [10]. В связи с этим невозможно дифференцировать эпизоды обструктивного и центрального апноэ. По данным опубликованных исследований, у больных с акромегалией частота эпизодов центрального апноэ выше популяционной и прямо коррелирует с уровнем ИРФ-1. Кроме того, в исследование без рандомизации включены пациенты, которые находились на обследовании в нашей клинике, и поэтому нельзя исключить, что имела место смещенная выборка больных. Этим можно объяснить различия частоты нарушений дыхания во сне и АГ у наших пациентов по сравнению с другими исследованиями. Тем не менее выявленные закономерности в полной мере соответствуют данным других исследований.

Заключение

По результатам проведенного кардиореспираторного мониторирования при акромегалии выявлена высокая распространенность нарушений дыхания во сне и у больных с впервые выявленным заболеванием, и на фоне недостаточно эффективного лечения, и при достижении контроля над акромегалией (92,6; 83,3 и 70% соответственно).

Наиболее часто выявлялись нарушения дыхания во сне тяжелой и среднетяжелой степени. Тяжесть нарушений дыхания во сне не зависела от степени повышения ГР и ИРФ-1, однако при достижении контроля акромегалии доля пациентов с тяжелой степенью нарушений дыхания уменьшалась (с 55,5 до 30%), а доля больных без нарушений дыхания – увеличивалась (с 7,4 до 30%).

Такие характеристики нарушения дыхания во сне, как ИАГ, число эпизодов апноэ и уровень сатурации, не различались у пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией, в то время как у пациентов с контролируемой акромегалией эти параметры приближались к физиологическим. Тем не менее число эпизодов гипопноэ не изменилось и пик десатурации оставался ниже физиологического у большинства обследованных больных во всех подгруппах.

При акромегалии сохраняют свое значение такие общепопуляционные факторы риска нарушений дыхания во сне, как ИМТ и возраст, однако не имеет значения пол пациента.

Нарушения дыхания во сне влияли на ритм АД: нарушения дыхания во сне ассоциированы с отсутствием физиологического снижения систолического и диастолического АД в ночное время, что является фактором риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Высокая распространенность нарушений дыхания во сне у больных акромегалией даже после достижения контроля над заболеванием свидетельствует о необходимости специализированного лечения этих нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Молитвослова Н.Н. Акромегалия. В кн.: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Эндокринология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 766-777 [Molivoslovova NN. Acromegaly. In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Endocrinology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 766-777 (In Russ.)].
- Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Villar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016 Aug;19(4):448-457. doi: 10.1007/s11102-016-0725-2
- Attal P, Chanson P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):483-495. doi: 10.1210/jc.2009-1912
- Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics. *J Endocrinol Invest*. 2015 Aug;38(8):827-834. doi: 10.1007/s40618-015-0338-z

5. Senaratna CV, Perret JL, Lodge C, Lowe A, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
6. Цой У.А., Коростовцева Л.С., Свириев Ю.В., Семенов А.П., Ваулина Д.А., Кравченко С.О., Конради А.О., Гринева Е.Н. Распространенность нарушений дыхания во сне у больных с впервые выявленной акромегалией. *Альманах клинической медицины*. 2014 (32):36-42 [Tsoy UA, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Semenov AP, Vaulina DA, Kravchenko SO, Konradi AO, Grineva EN. Prevalence of sleep disordered breathing in patients with newly diagnosed acromegaly. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2014;32:36-42 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-36-42
7. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:533-540. doi: 10.1530/EJE-08-0442
8. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):46-62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7
9. Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular Disease and Sleep-Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):75-85. doi: 10.1159/000438903
10. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association council for high blood pressure research professional education committee, Council on clinical cardiology, Stroke council, and Council on cardiovascular nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-1111. doi: 10.1161/Circulationaha.107.189375
11. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcs.m.6506
12. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):811-817. doi: 10.1161/Hypertensionaha.111.179788
13. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014 Aug;27(8):1069-1078. doi: 10.1093/ajh/hpu023
14. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006;83:249-257. doi: 10.1159/000095535
15. Цой У.А., Свириев Ю.В., Коростовцева Л.С., Семенов А.П., Ваулина Д.А., Непран В.И., Кравченко С.О., Конради А.О., Гринева Е.Н. Клинические особенности синдрома нарушения дыхания во сне у больных акромегалией. *Терапевтический архив*. 2015;(4):47-52 [Tsoy UA, Sviryaev YuV, Korostovtseva LS, Semenov AP, Vaulina DA, Nepran VI, Kravchenko SO, Konradi AO, Grineva EN. Clinical features of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;(4):47-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587447-52
16. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, Mann K, Saller B, Herrmann BL. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:829-835. doi: 10.1530/EJE-09-0694

Поступила 07.11.2017

Влияние висцерального ожирения на секрецию адипокинов эпикардиальными адипоцитами у пациентов с ишемической болезнью сердца

О.В. ГРУЗДЕВА^{1,2}, Д.А. БОРОДКИНА⁴, О.Е. АКБАШЕВА³, Ю.А. ДЫЛЕВА¹, Л.В. АНТОНОВА¹, В.Г. МАТВЕЕВА¹, Е.Г. УЧАСОВА¹, С.В. ИВАНОВ¹, Е.В. БЕЛИК¹, Е.В. ФАНАСКОВА¹, В.Н. КАРЕТНИКОВА^{1,2}, А.Н. КОКОВ¹, О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁴ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», областной диабетологический центр, Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить адипокиново-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной (ЭЖТ) и подкожной жировой ткани (ПЖТ), сыворотки крови, во взаимосвязи с площадью висцеральной жировой ткани (ВЖТ), биохимическими и клиническими характеристиками больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовано 84 пациентов (70 мужчин и 14 женщин) с ИБС. По факту наличия висцерального ожирения (ВО) пациенты разделены на две группы. У пациентов с ВО проводился забор адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ с последующим культивированием и оценкой адипокиновой и провоспалительной активности. Проводилось определение показателей углеводного и липидного обменов, адипокинового и провоспалительного статусов в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Установлено, что адипокиново-цитокиновые профили адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ различаются между собой. Адипоциты ЭЖТ при ИБС на фоне ВО характеризуются увеличением содержания интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), лептин-адипонектинового отношения и снижением содержания протективных факторов: адипонектина и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. В то же время адипоциты ПЖТ характеризовались снижением концентрации растворимого рецептора к лептину и более выраженной лептинорезистентностью, а увеличение уровней провоспалительных цитокинов компенсировалось возрастанием концентрации ИЛ-10. Наличие ВО ассоциировалось с многососудистым поражением коронарного русла, мультифокальным атеросклерозом, инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией, дисбалансом адипокинов и маркеров воспаления. Так, величина площади ВЖТ определяла более высокие значения концентрации лептина, ФНО- α в адипоцитах и сыворотке крови, показателей липидного и углеводного обмена и более низкое содержание растворимого рецептора к лептину.

Заключение. Таким образом, при ИБС на фоне ВО состояние адипоцитов ЭЖТ характеризуется как «метаболическое воспаление» и может свидетельствовать о непосредственном вовлечении адипоцитов в патогенез ИБС за счет формирования адипокинового дисбаланса и активации провоспалительных реакций.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, эпикардиальная жировая ткань, ишемическая болезнь сердца, адипокины, цитокины.

Influence of visceral obesity on the secretion of adipokines with epicardial adipocytes in patients with coronary heart disease

O.V. GRUZDEVA^{1,2}, A.D. BORODKINA⁴, O.E. AKBASHEVA³, Yu.A. DILEVA¹, L.V. ANTONOVA¹, V.G. MATVEEVA¹, E.G. UCHASOVA¹, S.V. IVANOV¹, E.V. BELIK¹, E.V. FANASKOVA¹, V.N. KARETNIKOVA^{1,2}, A.N. KOKOV¹, O.L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia;

³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;

⁴S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Regional Diabetological Center, Kemerovo, Russia

Aim. To study adipokine-cytokine profile of epicardial adipocytes (EAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT) in conjunction with the area of visceral adipose tissue (VAT), biochemical and clinical characteristics of patients with coronary heart disease.

Materials and methods. Examined 84 patients (70 men and 14 women) with coronary artery disease. In fact the presence of visceral obesity (VO) the patients were divided into two groups. Patients VO the sampling of adipocytes of EAT and SAT, with subsequent cultivation and evaluation of adipokine and provospalitelna activity. Carried out the determination of carbohydrate and lipid metabolism, adipokine and pro-inflammatory status in the blood serum.

Results and discussion. It was found that adipokine-cytokine profile of adipocytes of EAT and SAT differ. Adipocytes art of the disease on the background characterized by an increase IL-1, TNF- α , leptin-adiponectin relationships and a decrease in the content of protective factors: adiponectin and anti-inflammatory cytokine IL-10. While the SAT adipocytes was characterized by a decrease in the concentration of soluble receptor for leptin and the more pronounced leptinresistance, and the increase in proinflammatory cytokines was offset by the increase in the concentration of IL-10. The presence associated with multi-vessel coronary bed lesion, multifocal atherosclerosis, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, an imbalance of adipokines and markers of inflammation. So the value of the square VAT determined higher concentrations of leptin, TNF- α in adipocytes and serum, lipid and carbohydrate metabolism and a lower content of soluble receptor for leptin.

Conclusion. Thus, the disease on the background of the status of the adipocytes of EAT characterized as a "metabolic inflammation", and may indicate the direct involvement of adipocytes in the pathogenesis of coronary artery disease, due to the formation of adipokine imbalance and the activation of proinflammatory reactions.

Keywords: visceral obesity, epicardial adipose tissue, insulinresistance, inflammation, dyslipidemia, cardiovascular disease, adipokines.

ВЖТ – висцеральная жировая ткань
 ВО – висцеральное ожирение
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ – интерлейкин
 ИР – инсулинорезистентность
 КА – коронарная артерия
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
 ОХС – общий холестерин

ПЖТ – подкожная жировая ткань
 СЖК – свободные жирные кислоты
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды
 ФК – функциональный класс
 ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
 ХС – холестерин
 ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань
 FLI – индекс свободного лептина
 HbA1c – гликированный гемоглобин

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности населения [1]. В 2013 г. ССЗ стали причиной смерти 17,3 млн человек, что превышает показатели 1990 г. на 40,8% [2]. Во многом это увеличение обусловлено общим старением населения, воздействием на организм человека сердечно-сосудистых факторов риска [3]. Одним из таких факторов является ожирение. Накопление общего жира в организме происходит в результате отложения жира в подкожных и висцеральных депо [4]. Висцеральная жировая ткань (ВЖТ) окружает внутренние органы и характеризуется ассоциацией с кардиометаболическими факторами риска, независимо от общей жировой массы [5].

Большинство эктопических жировых отложений продемонстрировали тесную ассоциацию с кардиометаболическими рисками и клиническими проявлениями большин-

ства ССЗ [6]. В ряде клинических исследований обнаружено, что избыток эпикардиального жира сопровождается снижением синтеза адипонектина, гипертрофией миокарда, фиброзом и апоптозом кардиомиоцитов, развитием желудочковых аритмий [7]. В то же время эпикардиальные адипоциты в физиологических условиях выполняют ряд важных для миокарда функций: метаболическую (абсорбируют избыток свободных жирных кислот и выступают в качестве источника энергии в условиях ишемии), термогенную, механическую, а также синтезируют адипонектин и адреномедуллин, обладающие кардиопротективными свойствами [8]. Выяснение метаболических особенностей адипоцитов эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), локализованной в непосредственной близости к очагу повреждений при ишемической болезни сердца (ИБС), может иметь как теоретическое, так и практическое значение для патофизиологии и кардиологии. Целью нашего исследования являлось изучение адипокиново-цитокинового профиля адипоцитов ЭЖТ, подкожной жировой ткани (ПЖТ), сыворотки крови, поиск взаимосвязи с площадью ВЖТ, биохимическими и клиническими характеристиками больных ИБС.

Сведения об авторах:

Бородкина Дарья Андреевна – врач-эндокринолог областного центра диабетологии Кемеровской ОКБ им. С.В. Беляева

Акбашева Ольга Евгеньевна – д.м.н., проф. каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, зам. декана медико-биологического факультета Сибирского ГМУ

Дылева Юлия Александровна – к.м.н., н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; ORCID: 0000-0002-6890-3287

Антонова Лариса Валерьевна – к.м.н., зав. лаб. клеточных технологий отд. экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ; ORCID: 0000-0002-8874-0788

Матвеева Вера Геннадьевна – к.м.н., с.н.с. лаб. клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ; ORCID: 0000-0002-4146-3373

Учасова Евгения Геннадьевна – к.м.н., с.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; ORCID: 0000-0003-4321-8977

Иванов Сергей Васильевич – д.м.н., в.н.с. лаб. реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Белик Екатерина Владимировна – м.н.с. лаб. исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ

Фанаскова Елена Викторовна – зав. кабинетом трансфузионной терапии, м.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ

Коков Александр Николаевич – к.м.н., зав. лаб. рентгеновской и томографической диагностики НИИ КПССЗ; ORCID: 0000-0002-7573-0636

Каретникова Виктория Николаевна – д.м.н., проф., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского ГМУ; ORCID: 0000-0002-9801-9839

Барбараиш Ольга Леонидовна – член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского ГМУ

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) и МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер».

В исследование включено 84 пациента с ИБС (70 мужчин и 14 женщин, в возрасте 61,9 [53,7; 68,5] года). Диагноз ИБС установлен согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. В контрольную группу включены 30 мужчин без ССЗ, средний возраст которых составил 58,42 [52,2; 71,1] года. Все пациенты до начала процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом.

У пациентов верифицировали наличие висцерального ожирения (ВО) путем измерения площади ВЖТ и ПЖТ с помощью мультиспиральной томографии на компьютерном томографе LightspeedVCT-64 (GeneralElectric, США). При ВО площадь ВЖТ должна быть $>130 \text{ см}^2$, а коэффициент отношения площади висцеральной и подкожной жировой ткани (ВЖТ/ПЖТ) $\geq 0,4$ [9]. Для оценки влияния ВО на адипокиново-цитокиновый профиль адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ пациенты разделены на две группы. У пациентов

Контактная информация:

Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., зав. лаб. исследования гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ, доц. каф. патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии Кемеровского ГМУ; тел.: +7(961)728-27-27; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Таблица 1. Основные антропометрические характеристики больных ИБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Характеристики	Пациенты с ВО (n=54)	Пациенты без ВО (n=30)	p
ИМТ, кг/м ²	27,7 [19,0; 42,0]	29,4 [25,1; 39,2]	0,02
ОТ, см	м. 103,1 [84,0; 124,0]	96,8 [78,0; 123,0]	0,04
	ж. 84 [68; 98]		
ОБ, см	м. 97,4 [90,0; 120,0]	101,2 [84,0; 140,0]	0,04
	ж. 96 [92; 110]		
ОТ/ОБ	м. 1,0 [0,9; 1,2]	0,95 [0,7; 1,1]	0,23
	ж. 0,87 [0,73; 0,89]		
Площадь ВЖТ, см ²	162,2 [130,3; 196,4]	119,0 [102,1; 129,2]	0,00
Площадь ПЖТ, см ²	382,20 [236,4; 435,0]	411,00 [334; 470]	0,00
ВЖТ/ПЖТ	0,44 [0,38; 0,62]	0,30 [0,18; 0,55]	0,00

Примечание. Здесь и далее p – достигнутый уровень значимости.

Таблица 2. Содержание адипокинов и цитокинов в культуре адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ больных ИБС на фоне ВО, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Адипоциты ЭЖТ		Адипоциты ПЖТ		p
	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	
	1	2	3	4	
Лептин, нг/мл	0,56 [0,52; 0,59]	0,44 [0,39; 0,50]	0,40 [0,28; 0,40]	0,24 [0,19; 0,25]	$p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,4}=0,001$
Растворимый рецептор лептина (SOB-R), нг/мл	4,62 [2,12; 6,04]	4,61 [2,40; 5,91]	1,99 [1,43; 4,8]	1,97 [1,62; 3,90]	$p_{1,2}=0,3$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{2,4}=0,0002$
FLI	0,12 [0,9; 0,24]	0,9 [0,8; 0,16]	0,20 [0,12; 0,24]	0,12 [0,6; 0,13]	$p_{1,2}=0,01$ $p_{3,4}=0,01$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,4}=0,01$
Адипонектин, мг/мл	0,15 [0,11; 0,17]	0,20 [0,13; 0,20]	0,20 [0,13; 0,23]	0,25 [0,21; 0,38]	$p_{1,3}=0,009$ $p_{2,4}=0,0003$
Отношение концентрации лептин/адипонектин	3,7 [3,4; 4,7]	2,2 [2,1; 3,0]	2,0 [1,7; 2,3]	0,96 [0,73; 1,0]	$p_{1,3}=0,01$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,4}=0,001$
ФНО- α , пкг/мл	780,8 [560,1; 833,15]	761,5 [715,9; 795,6]	673,3 [503,85; 736,9]	700,5 [650,3; 747,5]	$p_{1,3}=0,001$ $p_{2,4}=0,002$
ИЛ-1 β , пкг/мл	11,83 [11,29; 12,89]	11,90 [11,32; 12,06]	10,95 [10,84; 12,33]	11,22 [10,32; 11,24]	$p_{1,3}=0,003$ $p_{2,4}=0,0003$
ИЛ-10, пкг/мл	5,86 [5,36; 12,55]	6,70 [5,54; 17,89]	14,75 [6,12; 18,20]	13,69 [7,61; 25,01]	$p_{1,3}=0,019$ $p_{2,4}=0,002$
ИЛ-1 β /ИЛ-10	2,02 [1,0; 2,1]	1,8 [0,74; 2,09]	0,74 [0,67; 1,76]	0,82 [0,44; 1,76]	$p_{1,3}=0,01$ $p_{2,4}=0,01$

с площадью ВЖТ >130 см² проводился забор адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ с последующим культивированием и оценкой адипокиновой и провоспалительной активности. Для поиска взаимосвязи адипокиново-цитокинового профиля адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ с площадью ВЖТ, биохимическими и клиническими характеристиками проводили сбор анамнеза, определение показателей углеводного и липидного обменов, адипокинового и провоспалительного статусов в сыворотке крови всех исследуемых групп. Критерии включения: подписанное информированное согласие на комплексное обследование и лечение. Критерии исключения: пациенты моложе 50 и старше 80 лет, наличие в анамнезе сахарного диабета; уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 6,0%; наличие тяжелой сопутствующей патологии: онкологические, инфекционные, психические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни соединительной ткани, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность.

У всех пациентов измеряли массу тела (кг), рост (м), окружность талии (ОТ, см), бедер (ОБ, см), отношение ОТ/ОБ, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²).

Адипоциты выделяли из подкожного и эпикардиального жира (в количестве 3–5 г) больных с ВО при операции аортокоронарного шунтирования. Образцы ЭЖТ забирали из жировых депо, локализованных преимущественно вокруг правых отделов сердца, а образцы ПЖТ – из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны. Жировую ткань помещали в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (SigmaAldrich, США) с добавлением пенициллина (100 U/L), стрептомицина (100 мг/мл), гентамицина (50 мкг/мл). Выделение изолированных адипоцитов из жировой ткани осуществляли в стерильных условиях в ламинарном шкафу 2-го класса защиты (БОВ-001-АМС МЗМО, Россия) по методике, описанной К.А. Carswell и соавт. [10]. Для этого образцы ЭЖТ

Содержание лептина, его растворимого рецептора (SOB-R), адипонектина в ЭЖТ и ПЖТ определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирм BioVendor (США) и eBioscience (Австрия). Концентрацию цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) – проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) диагностическими наборами фирмы Monobind (США).

В первую группу вошли 54 пациента с ВО, во вторую группу – 30 человек без ВО (табл. 1). В контрольную группу включены 30 мужчин без ССЗ, по среднему возрасту – 58,42 [52,2; 71,1] года – сопоставимые с пациентами, вошедшими в исследование ($p=0,64$). По данным антропометрических обследований, среди здоровых добровольцев лица с избыточной массой тела и ожирением отсутствовали, ОТ соответствовал гендерной норме (<94 см), отношение ОТ/ОБ $<1,0$.

По результатам антропометрии ИМТ у пациентов с ВО статистически значимо ниже, чем у пациентов без ВО (**см. табл. 1**). Доля больных с нормальной массой тела среди пациентов с ВО составила 39%, а среди пациентов без ВО – только 20% ($p=0,02$). Избыточная масса регистрировалась у 37,0 и 47% соответственно среди больных с ВО и без ВО. Диагноз ожирение верифицирован у 33% пациентов без ВО (против 24% у больных с ВО; $p=0,03$).

Для пациентов с ВО характерно перераспределение жировой ткани по андроидному типу. Так, индекс ОТ/ОБ $>1,0$ регистрировался у всех пациентов с ВО, тогда как при отсутствии ВО – только у трети пациентов ($p<0,05$).

Пациенты исследуемых групп сопоставимы по возрасту, наличию факторов риска ССЗ, таких как артериальная гипертензия, курение, стенокардия, дислиппротеинемия, застойная хроническая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда в анамнезе ($p>0,05$). Пациенты, включенные в исследование, получали стандартную антиангинальную и антиагрегационную терапию.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Для оценки вида распределения использовали тест Колмогорова–Смирнова. Для сравнения независимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го перцентилей. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Результаты определения концентрации адипокинов и цитокинов в культуре адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ у больных с ВО и ИБС представлены в табл. 2. Установлено, что содержание лептина в культуре адипоцитов ЭЖТ существенно выше; на 1-е сутки инкубации оно составило 140%, а на 2-е сутки – 180% по сравнению с адипоцитами ПЖТ. Концентрация SOB-R в эпикардиальных адипоцитах возрастала еще больше, в 2,3 раза, по сравнению с ПЖТ. При этом FLI в адипоцитах ПЖТ на 1-е и 2-е сутки оказалась выше соответственно в 1,7 и 1,3 раза по сравнению с эпикардиальными адипоцитами. Более высокий коэффициент свободного лептина, т. е. увеличение его концентрации при низком SOB-R, является подтверждением наличия лептинорезистентности в адипоцитах ПЖТ, по сравнению с эпикардиальными адипоцитами.

В отличие от увеличения уровня лептина, содержание протективного адипонектина в адипоцитах ЭЖТ снижалась на 20–25%, по сравнению с адипоцитами ПЖТ. Для оценки дисбаланса лептин-адипонектинового метаболизма рассчитывали коэффициент отношения их концентраций. В эпикардиальных адипоцитах коэффициент отношения концентрации лептина к адипонектину составил 185 и 229% соответственно на 1-е и 2-е сутки инкубации, по сравнению с коэффициентом в адипоцитах ПЖТ.

Кроме того, в адипоцитах ЭЖТ выявлен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (см. табл. 2). Содержание провоспалительных цитокинов, ФНО- α и ИЛ-1 статистически значимо выше, в то время как концентрация противовоспалительного, протективного ИЛ-10 ниже в ЭЖТ и составила всего 39 и 49% соответственно на 1-е и 2-е сутки инкубации, по сравнению с адипоцитами ПЖТ. Показатель дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов (отношение ИЛ-1 β /ИЛ-10) в культуре адипоцитов ЭЖТ более чем в 2,5 раза выше, по сравнению с показателем в ПЖТ.

Таким образом, по адипокиново-цитокиновому профилю адипоциты ЭЖТ и ПЖТ различаются между собой. Адипоциты ЭЖТ при ИБС на фоне ВО характеризуются увеличением уровней ИЛ-1, ФНО- α , лептин-адипонектинового отношения и снижением содержания протективных факторов: адипонектина и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. В адипоцитах ПЖТ выявлена леп-

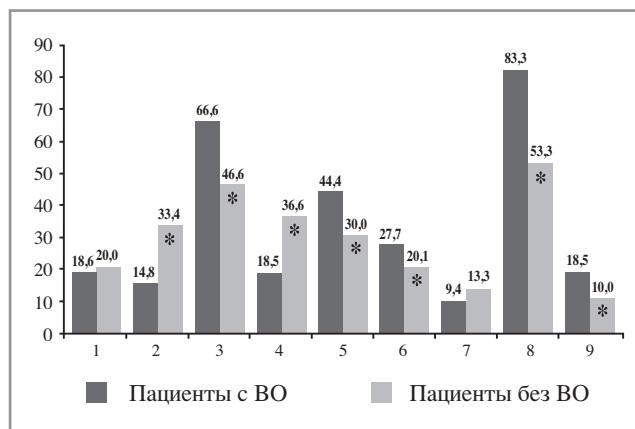


Рис. 1. Число больных с атеросклеротическими поражениями коронарных артерий (КА) при ИБС. 1 – атеросклероз одной КА; 2 – атеросклероз двух КА; 3 – атеросклероз трех и более КА; 4 – изолированное поражение КА; 5 – поражение нескольких бассейнов со стенозами $<30\%$; 6 – поражение нескольких бассейнов со стенозами от 30 до 50%; 7 – поражение нескольких бассейнов со стенозами $>50\%$; 8 – стенокардия II ФК; 9 – стенокардия III ФК.

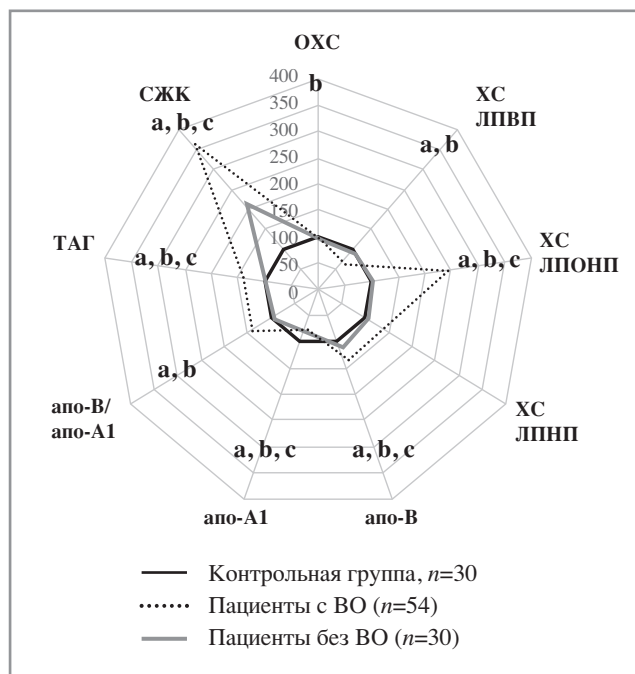


Рис. 2. Показатели липидного обмена больных с ИБС в зависимости от наличия ВО.

а – $p<0,05$ между контролем и пациентами с ВО; **б** – $p<0,05$ между пациентами с ВО и без ВО; **с** – $p<0,05$ между контролем и пациентами без ВО.

тинорезистентность, а увеличение содержания провоспалительных цитокинов компенсировано возрастанием концентрации ИЛ-10.

При выполнении исследования предполагалось, что адипокины и цитокины, синтезируемые адипоцитами ЭЖТ на фоне ВО в кровь, являются факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии. В результате оценки параметров адипокинового баланса в сыворотке крови больных

с ИБС (табл. 3) выявлено, что при ВО уровень лептина в 1,67 раза выше, а концентрация SOB-R – на 32% ниже, по сравнению с группой без ВО. Факт наличия лептинорезистентности подтверждался FLI, который при ВО оказался выше в 2,7 раза, по сравнению с пациентами без ВО. Концентрация адипонектина в сыворотке крови больных с ВО, напротив, на 27,6% ниже, чем у пациентов без ВО.

При оценке воспалительного статуса установлено, что концентрация ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови у лиц с ВО превышала значения лиц без ВО в 1,5 и 2,0 раза соответственно. А уровень провоспалительного ИЛ-10 в два раза ниже у пациентов с ВО, по сравнению с больными, у которых отсутствовало ВО. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь между содержанием лептина, ФНО- α , ИЛ-10 в адипоцитах и сыворотке крови, с коэффициентами корреляции, соответственно равными 0,43 ($p=0,04$); 0,53 ($p=0,02$) и 0,50 ($p=0,04$). В целом, динамика концентрации лептина, адипонектина, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-10 в сыворотке крови и адипоцитах ЭЖТ имеет одинаковую направленность и выражается увеличением концентрации патогенных факторов на фоне дефицита протективных адипоцитокинов.

Выраженный адипокино-цитокиновый дисбаланс адипоцитов и сыворотки крови с диспропорцией в сторону усиления секреции маркеров воспаления и развития лептинорезистентности в группе пациентов с ВО тесно ассоциирован со степенью атеросклеротического поражения сосудов и развитием кардиоваскулярных осложнений.

По результатам ангиографического исследования и цветного дуплексного сканирования среди пациентов с ВО достоверно чаще регистрировалось атеросклеротическое поражение нескольких бассейнов со стенозами от 30 до 50% (рис. 1). Кроме того, при ВО преобладало поражение трех и более КА В этой же группе чаще регистрировались стенокардия II, III функционального класса (ФК) – 100% больных против 63%. Отягощенная наследственность по ИБС выявлена у 85% больных с ВО и у 54% пациентов без ВО ($p=0,04$), по сахарному диабету – у 26 и 10% больных ($p=0,04$) соответственно.

Следует отметить, что дисбаланс патологических и защитных факторов адипокиново-цитокинового профиля у больных с ВО сопровождался более выраженным нарушением липидного и углеводного обмена, по сравнению с пациентами, не имеющими ВО. Обнаружено, что в сыворотке крови больных с ИБС на фоне ВО статистически значимо возрастала концентрация атерогенных показателей липидного обмена (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, апо-В, триацилглицериды (ТАГ), апо-В/апо-А1 – в 1,32 раза, индекс атерогенности, СЖК) и снижалось содержание антиатерогенных фракций ХС ЛПВП и апо-А1, относительно пациентов без ВО (рис. 2).

При ВО у больных с ИБС более выражены изменения углеводного обмена (рис. 3), в частности увеличение индекса НОМА в 1,5 раза и наличие ИР, по сравнению с пациентами, не имеющими висцерального ожирения. Кроме того, для пациентов с ВО характерны гиперинсулинемия, возрастание концентрации С-пептида по сравнению с больными без ВО. Концентрация глюкозы и HbA1c существенно не отличалась ($p>0,05$).

В целом у больных с ВО наблюдались более выраженные изменения адипокино-цитокинового профиля в сыворотке крови и жировой ткани. При этом изменения метаболизма не зависели от степени развития подкожной жировой клетчатки. Среди пациентов с ВО присутствовали лица с нормальным ИМТ, и в то же время у пациентов с высоким ИМТ и ожирением 2-й и 3-й степени не выявлено ВО.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции (r) показателей адипоцитов и сыворотки крови с площадью ВЖТ

Показатель	r	p	Показатель	r	p
Лептин адипоцитов	0,48	0,02	ОХС	0,32	0,04
ФНО- α адипоцитов	0,39	0,02	ХС ЛПОНП	0,44	0,03
ФНО- α в сыворотке	0,52	0,01	ТГ	0,37	0,04
Лептин в сыворотке	0,38	0,02	СЖК	0,32	0,03
SOB-R адипоцитов	-0,44	0,04	Инсулин	0,39	0,04
SOB-R в сыворотке	-0,52	0,04	Индекс НОМА	0,57	0,03

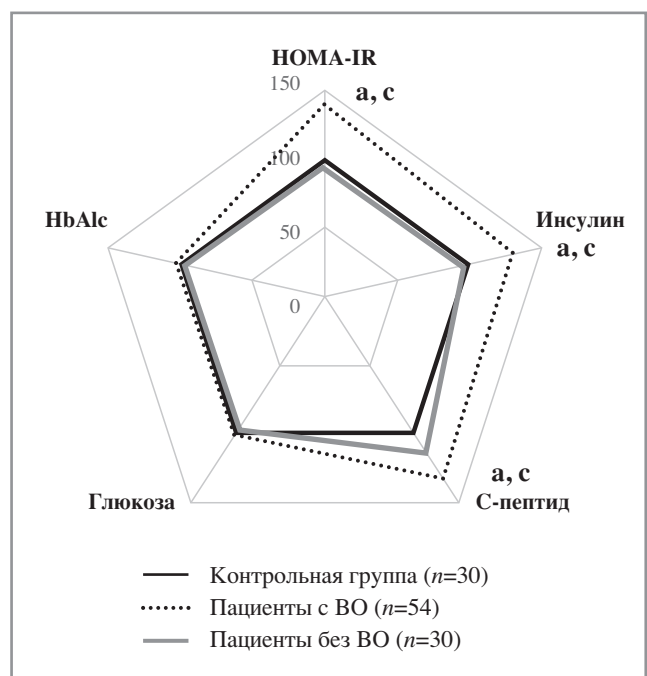


Рис. 3. Показатели углеводного обмена больных в зависимости от наличия ВО.

а – $p<0,05$ между контролем и пациентами с ВО; **б** – $p<0,05$ между пациентами с ВО и без ВО; **с** – $p<0,05$ между контролем и пациентами без ВО.

В отличие от ПЖТ, площадь ВЖТ определяла более высокие значения концентрации лептина, ФНО- α в адипоцитах и сыворотке крови, показателей липидного и углеводного обмена (положительные коэффициенты корреляции) и более низкое содержание SOB-R (отрицательные коэффициенты корреляции; табл. 4). С площадью ПЖТ связаны только два показателя сыворотки крови: адипонектин ($r=0,47$; $p=0,03$) и рецептор к лептину ($r=-0,36$; $p=0,03$).

Таким образом, при ИБС на фоне ВО адипоциты ЭЖТ характеризуются усилением секреции лептина, его рецептора, провоспалительных цитокинов и снижением секреции адипонектина и ИЛ-10, по сравнению с адипоцитами ПЖТ. Дисбаланс адипокино-цитокинового статуса больных с ИБС и ВО сопровождается выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий, стенокардией II и III ФК, возрастанием атерогенных фракций липидов, лептинорезистентностью и ИР.

Обсуждение

Ожирение является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистой патологии, при этом висцеральная форма ожирения характеризуется наибольшим кардиоваскулярным риском. Известно, что у лиц с нормальной массой тела при наличии ВО кардиоваскулярный риск повышается в 2,75 раза, а риск смерти от всех причин увеличивается в 2,08 раза по сравнению с лицами, у которых отсутствует ВО [14].

ВЖТ является активным эндокринным органом, в котором синтезируются целый ряд адипокинов, регуляторов липидного и углеводного обмена и цитокинов, вовлекающихся в процесс атерогенеза. Кроме того, ВЖТ обладает необычными метаболическими особенностями. Известно, что в висцеральных адипоцитах повышены экспрессия и функциональная активность β_3 -адренорецепторов и снижено число рецепторов к инсулину, что приводит к более интенсивному метаболизму липидов, по сравнению с другими жировыми депо. Накопление недоокисленных метаболитов СЖК и церамидов может стимулировать развитие липотоксических расстройств, конечным результатом которых являются ИР, дислипидемия, кардиомиопатия и повышение артериального давления [15].

Среди ВЖТ особое значение может иметь жировая ткань эпикардиальной локализации. ЭЖТ является уникальным и многогранным жировым депо с местными и системными эффектами; ее толщина и метаболическая активность напрямую зависят от объема ВЖТ [16]. Также толщина эпикардиального жира напрямую коррелирует с тяжестью поражения КА при ИБС и толщиной миокарда левого желудочка [17].

С учетом того, что ВО является неблагоприятным фактором развития патологии сердца, основное внимание в настоящем исследовании уделено адипокиново-цитокиновому профилю адипоцитов и сыворотки крови больных с ИБС на фоне ВО. Исследованы адипоциты ЭЖТ и ПЖТ. Показано, что адипоциты ЭЖТ характеризуются более высокой концентрацией лептина на фоне снижения содержания адипонектина, по сравнению с адипоцитами ПЖТ (см. табл. 2). Увеличение концентрации лептина в адипоцитах ПЖТ и ЭЖТ находилось в прямой зависимости от его концентрации в сыворотке крови. Однако, в отличие от адипоцитов, в сыворотке крови повышение содержания лептина протекало на фоне снижения его SOB-R. Увеличение секреции лептина на фоне снижения концентрации его рецептора может служить проявлением лептинорезистентности [18]. При этом наиболее выраженные изменения в сыворотке проявились при наличии ВО.

Анализируя результаты изучения цитокинового профиля адипоцитов, можно заключить, что при ИБС существен-

ное значение имеет активация воспаления в адипоцитах ЭЖТ больных с ВО, где увеличение концентраций ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 сопровождается снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. С учетом способности провоспалительных цитокинов модулировать синтез и секрецию адипокинов, активация воспаления может быть фактором увеличения содержания лептина и угнетения протективного адипонектина в адипоцитах ЭЖТ. Однако патологическое влияние лептина в адипоцитах ЭЖТ может быть скомпенсировано увеличением растворимого рецептора лептина, который может связывать избыток лептина. В адипоцитах ПЖТ активация воспаления контролируется высоким содержанием ИЛ-10, а увеличение лептина сочетается с высоким содержанием адипонектина. Разная реакция адипокинов в ЭЖТ и ПЖТ проявляется в противоположной реакции растворимого рецептора лептина, концентрация которого увеличивается в ЭЖТ и снижается в ПЖТ. Снижение концентрации растворимого рецептора лептина и адипонектина связано с увеличением площади ВЖТ и может рассматриваться как фактор формирования лептинорезистентности.

Локальный и системный дисбаланс адипокинового и цитокинового профиля при ВО сочетается с наличием атеросклероза, многососудистого поражения КА нескольких бассейнов со стенозами от 30 до 50%, стенокардией II и III ФК, возрастанием атерогенных фракций липидов сыворотки крови, ИР. По-видимому, вырабатываемые адипокины и цитокины попадают непосредственно в коронарный кровоток благодаря анатомической близости ЭЖТ к коронарным сосудам, что может иметь неблагоприятные последствия. Известно, что интраартериальное введение ФНО- α сопровождается развитием эндотелий-зависимой вазодилатации и инициации воспаления в сосудистой стенке [19]. Проатерогенный эффект ФНО- α также включает промоцию миграции лейкоцитов к эндотелию, увеличение синтеза молекул адгезии и хемоаттрактантов, усиление капиллярной проходимости [20].

Заключение

Таким образом, при ИБС на фоне ВО состояние адипоцитов ЭЖТ характеризуется как «метаболическое воспаление» и может свидетельствовать о непосредственном вовлечении адипоцитов в патогенез ИБС за счет формирования адипокинового дисбаланса и активации провоспалительных реакций. Определение коэффициентов ИЛ-1/ИЛ-10, лептина/адипонектина и содержания растворимого рецептора лептина можно использовать при оценке адипокиново-цитокинового дисбаланса при ИБС, протекающей на фоне ВО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-1341. doi: 10.1056/NEJMoa1406656
- Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure*. 2011;13(2):115-126. doi: 10.1093/eurjhf/hfq219
- Veilleux A, Cote JA, Blouin K, et al. Glucocorticoid-induced androgen inactivation by aldo-keto reductase 1C2 promotes adipogenesis in human preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302:E941-941. doi: 10.1007/978-1-4614-0965-6_5
- Silva AA, Carmo JM, Dubinion J, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17271-17276. doi: 10.1074/jbc.R110.113175
- Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(Suppl 1):16S-19S. doi: 10.1038/oby.2006.277

7. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:536-543. doi: 10.1038/npcardio0319
8. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124(24):e837-e841. doi: 10.1161/circulationaha.111.077602
9. Sjoestrom L. A computed tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes*. 1991;15:19-30.
10. Carswell KA, Lee M, Fried SK. Culture of Isolated Human Adipocytes and Isolated Adipose Tissue. *Methods Mol Biol*. 2012;806:203-214. doi: 10.1007/978-1-61779-367-7_14
11. Suga H, Matsumoto D, Inoue K et al. Numerical Measurement of Viable and Nonviable Adipocytes and Other Cellular Components in Aspirated Fat Tissue. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(1):103-114. doi: 10.1097/PRS.0b013e31817742ed
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419. doi: 10.1007/BF00280883
13. Misra M, Miller KK, Almazan C, et al. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3486-3495. doi: 10.1210/jc.2003-032251
14. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):4-18 [Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. The importance of leptin resistance in the development of various metabolic obesity phenotypes. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2016;(4):4-18 (In Russ)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18
15. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30:850-856. doi: 10.1093/eurheartj/ehn573
16. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71:536-539. doi: 10.1253/circj.71.536
17. Donoso MA, Muñoz-Calvo MT, Barrios V et al. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Hormone Res Paediatr*. 2013;80(5):363-370. doi: 10.1159/000356046
18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
19. Chia S, Quadan M, Newton R, et al. Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelial-dependent dilatation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:695-701.
20. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, et al. Visceral fat resection in humans: effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):E182-189. doi: 10.1002/oby.20030

Поступила 19.05.2017

Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы

А.С. ПАНЕВИНА¹, Н.С. СМЕТНЕВА², А.М. ВАСИЛЕНКО³, М.В. ШЕСТАКОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение влияния различных доз менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в биологических жидкостях у пациенток с коморбидностью сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в период перименопаузы.

Материалы и методы. В исследование включены 119 женщин в период перименопаузы, страдающих СД2 на фоне стабильно протекающей ХОБЛ с проявлениями климактерического синдрома. Были исследованы следующие цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферон- γ (ИФ- γ). МГТ 17-бета-эстрадиол/диогестерон (стандартная – 2 мг, низкодозированная – 1 мг, ультранизкодозированная – 0,5 мг): 0,5/2,5 (0,5 мг эстрадиола на 2,5 мг диогестерона) – ультранизкодозированная МГТ; 1/10 (1 мг эстрадиола на 10 мг диогестерона) – низкодозированная МГТ; 2/10 (2 мг эстрадиола на 10 мг диогестерона) – стандартная МГТ. Исследованы показатели углеводного обмена: гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин во всех группах.

Результаты и обсуждение. МГТ 2/10 наиболее выраженно снижал уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФ- γ в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови, но это различие было статистически не достоверно в сравнении с МГТ 0,5/2,5 и 1/10. Исходно сниженные уровни IgM, IgG и IgA повышались под влиянием всех трех видов МГТ без достоверных различий между группами. Во всех группах отмечалось достижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена на фоне МГТ.

Заключение. Стандартная, низко- и ультранизкодозированная МГТ оказывают положительное влияние на уровень провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов, характерных для коморбидности СД2, ХОБЛ и климактерического синдрома. Различные режимы МГТ с диогестероном у данной категории пациенток помогают достигать индивидуальных целевых показателей гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких, перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, цитокины, иммуноглобулины.

The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

A.S. PANEVINA¹, N.S. SMETNEVA², A.M. VASILENKO³, M.V. SHESTAKOVA¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Russian Scientific Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To determine the effects of menopausal hormone therapy dosage on levels of proinflammatory cytokines and immunoglobulins in bodily fluids of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during perimenopause.

Materials and methods. The study included 119 perimenopausal females with moderate type 2 DM and stable COPD with signs of menopausal syndrome. Cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid and blood serum were measured with flow cytometry (Beckman Coulter FC500, USA) using a multiplex kit for human cytokines (BMS810FF) in adherence to the manufacturer's instructions. The lower limit of quantification was 2.5–52.7 pg/mL. The following cytokines were studied: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and IF- γ . The data was analyzed with Flow CytomixProver 3.0 manufacturer-licensed software package. IgM, IgG and IgA in the blood serum (Vektor-Best, Russia) were detected using an immunoenzymatic assay (Stat Fax 3200Analyzer, Awareness Technology, USA). Menopausal hormone therapy (MHT) with 17 beta-estradiol/dydrogesterone (standard – 2 mg, low – 1 mg, ultralow – 0.5 mg): 0.5/2.5 (estradiol 0.5 mg/dydrogesterone 2.5 mg) – ultralow-dose MHT, 1/10 (estradiol 1 mg/dydrogesterone 10 mg) – low-dose MHT; 2/10 (estradiol 2 mg/dydrogesterone 10 mg) – standard-dose MHT. Carbohydrate metabolism was assessed in three groups.

Results and discussion. While 2/10 MHT yielded the most prominent decrease in IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and IF- γ levels in bronchoalveolar lavage fluid and blood serum, the effect was statistically insignificant compared to 0.5/2.5 and 1/10 MHT. Initially decreased IgM, IgG and IgA levels were elevated in all the three dosage groups with no significant differences between them. As to carbohydrate metabolism target values of glycemia were achieved in all three groups taking MHT.

Conclusion. Standard-, low- and ultralow-dose MHT has positive effects on levels of proinflammatory cytokines and immunoglobulins characteristic of the association between type 2 DM, COPD and menopausal syndrome. The differences between the three dosage groups were statistically insignificant. Different dosage of MHT with dydrogesterone provide for improving impaired carbohydrate metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, perimenopause, menopausal hormone therapy, cytokines, immunoglobulins.

БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость
 КС – климактерический синдром
 МГТ – менопаузальная гормональная терапия

СД2 – сахарный диабет 2-го типа
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – часто встречающаяся форма коморбидности [1]. С возрастом увеличивается число коморбидных пациентов, затруднен подбор многокомпонентной терапии [2]. Эти проблемы в полной мере касаются пациенток в период климактерия. Исследований коморбидности СД2, ХОБЛ и климактерического синдрома (КС) в доступной литературе обнаружить не удалось.

СД2 и ХОБЛ рассматривают как взаимные факторы риска каждого из этих заболеваний [3]. Ключевым звеном, связывающим СД2 и ХОБЛ, является развитие системного персистирующего воспаления, вызывающего изменения цитокинового профиля, способствующего развитию полиорганных поражений [4, 5]. Проблема метаболического синдрома и СД2 при климактерии подробно описана [6], но вопросы ведения пациенток с коморбидной триадой СД2+ХОБЛ+КС остаются открытыми.

Несмотря на общепризнанные рекомендации о целесообразности применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в период пери- и постменопаузы [7], многие женщины опасаются ее применения. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что МГТ не только купирует проявления КС, но и положительно влияет на сопутствующие заболевания [8–10].

Среди множества существующих средств МГТ при КС особое внимание в последнее время уделяется препаратам 17-бета-эстрадиола/дидрогестерона, отличающимся различными дозами и соотношением 17-бета-эстрадиола и гестеронового компонента – дидрогестерона. Данная комбинация положительно влияет на все симптомы пери- и постменопаузы, благоприятно действует на метаболические показатели, снижает резистентность к инсулину, уменьшает остеопоротические повреждения костной ткани [11]. Установлен выраженный положительный эффект стандартной МГТ на общее самочувствие женщин, благоприятное влияние на липидный профиль крови и минеральной плотности костей [12].

Ультранизкодозированная МГТ с дидрогестероном соответствует концепции минимально эффективной дозы, обеспечивающей минимальный риск развития и купирование сопутствующей патологии [13, 14]. Однако исследования влияния МГТ на содержание цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидной триаде СД2+ХОБЛ+КС пока немногочисленны [15].

Цель настоящей работы – определение влияния различных доз МГТ (17-бета-эстрадиол/дидрогестерон) на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в биологических жидкостях у пациенток с СД2 и ХОБЛ в период перименопаузы.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 119 женщин – пациенток с СД2 на фоне стабильно протекающей ХОБЛ 2-й степени тяжести по критериям GOLD 2018 г. (среднетяжелой) и КС в период перименопаузы. Терапия ХОБЛ: антибиотики, муколитики, бронхолитики. Терапия СД2: пероральная сахароснижающая монотерапия – метформин в дозе 1000 мг/сут. Путем простой рандомизации пациентки были распределены на три группы, получавшие МГТ в дозах 0,5/2,5; 1/10 и 2/10 в соответствии с инструкциями по применению (в группу с ультранизкодозированной МГТ были включены женщины после экстирпации матки с придатками по поводу миомы матки и эндометриозной кисты яичников). Контрольную группу (СД2+ХОБЛ+КС) составили 38 женщин, получавших бета-аланин (аминокислота, неэстрогеновый механизм действия которой обусловлен блокадой глициновых рецепторов в термонейтральном ядре, блокадой гистаминовых рецепторов и стабилизацией энергетического обмена). Оценку содержания провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и сыворотке крови больных проводили методом проточной цитофлуорометрии (BeckmanCoulter FC 500, США) с использованием наборов реактивов для мультиплексного определения цитокинов (BMS810FF) человека в соответствии с инструкциями производителя. Анализ полученных данных проводили с использованием лицензированной программы разработчика FlowCytomixProver 3.0. Содержание иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) определяли в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе StatFax 3200 (AwarenessTechnology, США). Показатели определяли до лечения и через 6 мес после его окончания. Показатели углеводного обмена во всех группах: гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин – определялись в динамике. Для статистической обработки использовались программный продукт Statistica 12.5 (StatSoft, США), а также статистический пакет AtteStat. Для подготовки иллюстраций в графическом и табличном виде, кроме того, использовался Microsoft® Excel 2010. В данном исследовании при оценке двусторонних доверительных интервалов и проверке статистических гипотез использовался уровень значимости для двусторонних тестов $\alpha=5\%$. Известно, что возможность применения параметрических методов статистики, являющихся наиболее мощными, определяется близостью анализируемых данных к нормальному закону распределения. Учитывая сравнительно небольшой объем выборки (в анализируемых подгруппах пациентов было менее 50 человек), проверка на близость закона распределения исследуемых показателей к нормальному проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's *W*-test). Статистический анализ данных

Сведения об авторах:

Сметнева Наталья Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова; ORCID: 0000-0002-2131-387X

Василенко Алексей Михайлович – д.м.н., проф., гл.н.с. НМИЦ реабилитации и курортологии; ORCID: 0000-0003-3186-3813

Шестакова Марина Владимировна – д.м.н., проф., академик РАН, зам. директора Центра по научной работе, директор Института диабета НМИЦ эндокринологии; ORCID: 0000-0003-3893-9972

Контактная информация:

Паневина (Попкова) Анна Сергеевна – НМИЦ эндокринологии; ORCID: 0000-0003-2744-7550; тел.: +7(915)239-40-17; e-mail: annapv3010@gmail.com

Таблица 1. Статистическое сравнение групп пациентов с СД2, коморбидным с ХОБЛ и КС, без МГТ и с проведением МГТ (по содержанию провоспалительных цитокинов в БАЛЖ)

Цитокин, пг/мл	Статистический показатель	СД2+ХОБЛ+КС	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (ультранизкодозированная – 0,5/2,5)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (низкодозированная – 1,0/10)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (стандартная – 2,0/10)
ИЛ-1 β	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	279,1 [253,4; 306,4]	94,3 [59,5; 134,1]	87,2 [74,8; 101,7]	64,3 [44,4; 142,9]
	min–max	189,3–376,6	40,7–1125,3	63,5–1456,5	15,3–1035,5
ИЛ-6	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	618,2 [596,5; 652,0]	115,3 [67,7; 222,7]	149,6 [72,7; 246,7]	112,5 [55,7; 232,3]
	min–max	565,2–1455,2	42,3–4138,0	31,2–1470,5	0,4
ИЛ-8	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	488,3 [262,24; 787,5]	242,4 [189,1; 350,9]	152,9 [103,5; 437,0]	194,1 [134,1; 372,5]
	min–max	61,6–8274,3	134,4–5885,0	13,5–5548,7	84,6–5059,2
ФНО- α	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	257,6 [241,5; 280,7]	62,1 [51,1; 119,9]	35,2 [24,8; 81,2]	41,3 [27,3; 72,3]
	min–max	232,8–492,2	21,6–2085,1	3,1–1814,7	11,8–1762,5
ИФ- γ	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	280,1 [275,0; 285,0]	72,9 [51,1; 137,1]	87,8 [70,1; 129,9]	84,9 [72,8; 112,2]
	min–max	272,5–502,2	17,5–1760,5	55,2–1477,7	63,8–1490,8

Примечание. Здесь и далее: *n* – число пациенток, Me – медиана, min–max – разброс значений (диапазон).

Таблица 2. Статистическое сравнение групп пациентов с СД2, коморбидным с ХОБЛ и КС, без МГТ и с проведением МГТ (по содержанию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови)

Цитокин, пг/мл	Статистический показатель	СД2+ХОБЛ+КС	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (ультранизкодозированная – 0,5/2,5)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (низкодозированная – 1,0/10)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (стандартная – 2,0/10)
ИЛ-1 β	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	234,5 [213,3; 251,2]	76,2 [67,9; 95,4]	55,3 [27,7; 133,5]	56,1 [29,8; 78,9]
	min–max	150,7–344,2	62,8–1417,9	5,3–640,5	7,9–1783,6
ИЛ-6	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	432,4 [405,1; 530,6]	82,0 [58,5; 122,9]	65,8 [37,7; 101,5]	53,7 [27,9; 80,3]
	min–max	378,6–790,3	45,5–2333,4	19,8–2400,1	15,2–2818,3
ИЛ-8	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	416,4 [252,4; 1010,1]	211,6 [116,7; 312,7]	164,1 [85,9; 306,6]	181,2 [110,5; 276,3]
	min–max	14,5–4933,5	63,5–3685,2	22,3–5573,7	80,1–5169,2
ФНО- α	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	194,7 [181,6; 233,8]	37,5 [18,4; 52,8]	35,2 [27,2; 52,2]	38,2 [27,1; 49,8]
	min–max	167,9–394,8	7,4–2096,7	23,4–1870,5	21,6–1235,0
ИФ- γ	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили]	242,5 [232,5; 257,8]	42,1 [27,9; 84,7]	32,9 [18,3; 71,3]	25,9 [13,8; 64,4]
	min–max	214,0–490,8	15,5–2222,4	6,7–2228,1	1,2–1986,6

о пациентках показал, что для всех анализируемых показателей гипотеза о нормальности отклоняется ($p < 0,05$). С учетом этого в зависимости от показателя и вида сравнения при статистической обработке применялись следующие непараметрические методы: U-критерий Манна–Уитни (*Mann–Whitney U-test*) для сравнения двух независимых количественных или порядковых выборок; T-критерий Вилкоксона для сравнения двух связанных количественных или порядковых выборок с учетом связей; однофакторный дисперсионный анализ Фридмана (*Friedman ANOVA*) для сравнения нескольких связанных количественных или порядковых выборок; однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (*Kruskal–Wallis ANOVA*) для сравнения нескольких независимых количественных или порядковых выборок; критерий Данна (*Bonferroni–Dunn posthoc-test*) для попарного анализа нескольких независимых количественных или порядковых выборок при множественном сравнении. Для оцен-

ки доверительных интервалов (ДИ) медианы разности значений исследуемых показателей использовался свободный от распределения ДИ Мозеса, основанный на критерии ранговых сумм Вилкоксона. Кроме того, использовалась следующая описательная (дескриптивная) статистика: количества и доли пациентов в процентах с тем или иным признаком в виде таблиц и диаграмм; для количественных показателей с законом распределения, отличающимся от нормального, и для порядковых данных – медиана, межквартильный размах (первый и третий квартили), минимум и максимум, ДИ (где применимо).

Результаты

Изменения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФ- γ в БАЛЖ и сыворотке крови под влиянием проведенного лечения представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 3. Статистическое сравнение групп пациентов с СД2, коморбидным с ХОБЛ и КС, без МГТ и с проведением МГТ (по содержанию иммуноглобулинов в сыворотке крови)

Класс Ig, г/л	Статистический показатель	СД2+ХОБЛ+КС	СД2+ХОБЛ+КС+МГТ (ультранизкодозированная – 0,5/2,5)	СД2+ХОБЛ+КС+МГТ (низкодозированная – 1,0/10)	СД2+ХОБЛ+КС+МГТ (стандартная – 2,0/10)
IgM	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили] min–max	0,10 [0,04; 0,21] 0,02–1,22	0,46 [0,39; 0,71] 0,32–1,18	0,50 [0,39; 0,76] 0,29–1,84	0,56 [0,37; 0,76] 0,22–1,64
IgG	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили] min–max	2,29 [2,14; 3,21] 1,81–22,38	3,86 [2,41; 7,14] 1,96–13,04	4,42 [4,09; 5,96] 3,73–13,48	5,26 [4,97; 5,87] 4,64–21,95
IgA	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили] min–max	0,48 [0,37; 0,67] 0,26–2,13	1,47 [1,39; 1,79] 1,21–3,17	1,59 [1,54; 1,68] 1,44–4,07	1,77 [1,48; 2,22] 1,27–3,58

Таблица 4. Статистическая оценка наличия динамики в значениях показателей контроля гликемии по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), Me [25-й; 75-й перцентили]

Группа	Показатели HbA1c (%) углеводного обмена			<i>p</i>
	исходно	через 6 мес	через 12 мес	
Контрольная группа (<i>n</i> =39)	6,3 [5,6; 8,6]	6,3 [5,7; 8,6]	6,3 [5,7; 8,6]	<0,001
МГТ ультранизкодозированная (<i>n</i> =40)	6,9 [5,1; 8,6]	6,6 [4,9; 8,5]	6,4 [4,7; 8,0]	<0,001
МГТ низкодозированная (<i>n</i> =39)	6,5 [5,8; 7,2]	6,3 [5,6; 6,9]	6,0 [5,3; 6,7]	<0,001
МГТ стандартная (<i>n</i> =40)	6,1 [5,9; 7,1]	6,0 [5,7; 6,8]	5,7 [5,4; 6,4]	<0,001

Данные **табл. 1** и **2** свидетельствуют о достоверном снижении повышенного содержания всех исследованных цитокинов как в БАЛЖ, так и в сыворотке крови пациентов. Положительный эффект МГТ выявлен при всех используемых дозах препарата. Несмотря на то что стандартная доза (2/10) оказывала наиболее выраженное действие, достоверных различий после применения низких и ультранизких доз (1/10 и 0,5/2,5) не наблюдалось.

Проведение МГТ положительно влияло и на адаптивный гуморальный иммунитет (**табл. 3**). Из представленных данных следует, что после применения МГТ сниженный уровень IgM, IgG и IgA в сыворотке крови больных с коморбидной патологией достоверно повышается при применении всех трех использованных доз препарата. Достоверных различий между группами, получавшими разные дозы препарата, также не наблюдалось. Во всех группах отмечено достижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена на фоне приема метформина 1000 мг/сут на фоне МГТ: гликемия натощак 4,8–4,9 ммоль/л, постприандиальная гликемия 5,8–6,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,7–6,4 ммоль/л (**табл. 4**).

Обсуждение

Есть основания предполагать, что наблюдаемое увеличение концентраций провоспалительных цитокинов и снижение содержания иммуноглобулинов в период перименопаузы обусловлено дефицитом женских половых гормонов. Вероятно, восполнение этого дефицита путем МГТ, приводя к восстановлению баланса иммунологических механизмов, обеспечивает снижение выраженности клинических проявлений КС. При коморбидности СД2+ХОБЛ+КС развивается дефицит В-клеточного звена иммунитета, который проявляется в снижении синтеза IgM, IgG и IgA. Нарушение синтеза иммуноглобулинов на фоне подавления функций нейтрофилов и фагоцитоза

усугубляет синдром напряжения иммунитета. Это создает условия для прогрессирования воспалительного процесса, активации микрофлоры бронхов, персистенции бактерий, хронизации и усугубления бронхиальной обструкции, что обуславливает формирование хронической иммунной недостаточности [16].

В результате проведенных исследований установлено, что ультранизкодозированные, низкодозированные и стандартные дозы МГТ оказывают практически одинаковое позитивное влияние на исследуемые показатели иммунитета. Эти данные согласуются с результатами исследований [17], в которых была показана эффективность ультранизкодозированной МГТ 0,5/2,5 для предотвращения менопаузального остеопороза и купирования вазомоторных симптомов, а также со данными обзоров [18, 19], в которых приведены сведения о разнообразных положительных эффектах низкодозированных и ультранизкодозированных доз этого препарата. Исследование WHI показало, что у женщин, принимавших комбинированную МГТ, на 21% достоверно ниже частота развития СД2, монотерапия эстрогенами снижает частоту СД2 на 12%, ультранизкие дозы комбинированной МГТ улучшают инсулин-чувствительность. Наше исследование позволяет говорить о том, что стандартная, низкодозированная, ультранизкодозированная МГТ при коморбидности СД2 и ХОБЛ в период перименопаузы способствует достижению индивидуальных целевых показателей гликемии у пациенток, стабилизирует течение СД2.

Заключение

Стандартная (2/10), низко- (1/10) и ультранизкодозированная (0,5/2,5) МГТ с дидрогестероном статистически достоверно снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и ИФ-γ в БАЛЖ и сыворотке крови. Различия эффектов трех исследованных видов препарата были статистически не достоверны. В целом стати-

стически значимое повышение уровня IgM, IgG и IgA в сыворотке крови отмечается под влиянием МГТ с дидрогестероном, но достоверных различий между стандартной, низко- и ультранизкодозированной МГТ обнаружено не было. Исходя из принципа минимальной эффективной дозы, следует признать целесообразность применения МГТ 0,5/2,5 в качестве средства менопаузальной гормональной терапии. Эпидемиологические исследования показывают, что в перименопаузе увеличивается распространенность СД2. В связи с этим особую актуальность приобретают полученные результаты исследования о влиянии МГТ в

различных дозировках на показатели углеводного обмена при коморбидности СД2 и ХОБЛ: МГТ с дидрогестероном у данной категории пациенток помогает достигать индивидуальных целевых показателей гликемии. Учитывая эффективность влияния препаратов МГТ на основные механизмы сочетания СД2 и ХОБЛ, менопаузальную гормональную терапию можно рассматривать как патогенетический подход к решению проблемы коморбидной триады СД2+ХОБЛ+КС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Недомолкина С.А., Великая О.В., Золоедов В.И., Черных Т.М. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):14 [Nedomolkina SA, Velikaya OV, Zolodov VI, Chernykh TM. The interaction of COPD and diabetes mellitus type 2: risk factors and mechanisms of development. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniia* = *Current Problems of Science and Education*. 2016;(2):14. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24165> (дата обращения: 27.06.2018).
2. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. Старение. Профессиональный врачебный подход. Москва: Эксмо; 2014. 320 с. [Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, Li ED, Skotnikov AC. *Starenie. Professionalnyi vrachebnyi podkhod* [Aging. Professional physician approach]. Moscow: Eksmo; 2014. 320 p. (In Russ.).]
3. Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of adult heart. *Ind J Endocrinol Metab*. 2014 Sep;18(5):608-616. doi: 10.4103/2230-8210.139212
4. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжогова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. *Лечащий врач*. 2013;(1):85-88 [Vertkin AL, Skotnikov AC, Gubzhokova OM. Comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease. Role of chronic inflammation and pharmacological application of roflumilast. *Lechashchii Vrach* = *Treating Doctor*. 2013;(1):85-88 (In Russ.).]
5. Cline E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern Emerg Med*. 2013 Jun;8(4):283-289. doi: 10.1007/s11739-011-0700-x
6. Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство. Москва: Видар. 2014; 64 с. [Grygoryan OR, Andreeva EN, Dedov II. *Menopauzal'nyy sindrom u zhenshchin s narusheniyami uglevodnogo obmena. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo* [Menopause syndrome in women suffering from impaired carbohydrate metabolism. Research and practical manual]. Moscow: Vidar; 2014. 64 p. (In Russ.).]
7. Сметник В.П., Кулаков В.И., редакторы. Руководство по климактерию. Москва: МИА; 2001. 685 с. [Smetnik VP, Kulakov VI, editors. *Rukovodstvo po klimakteriyu* [Management of climacterium]. Moscow: MIA; 2001. 685 p. (In Russ.).]
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
9. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва; 2015. С. 30 [Sukhikh GT, Smetnik VP, Andreeva EN, et al. *Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchin v zrelom vozraste: Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Menopause hormone therapy and preserving women's health at middle age: Clinical recommendations (protocol of treatment)]. Moscow; 2015. P. 30 (In Russ.).]
10. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Data base Syst Rev*. 2017 Jan 17;(1):CD004143.207.93, 119, 183, 191, 207. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5
11. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Проблемы климактерия и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе с использованием препарата «Фемостон (1/5)». *Русский медицинский журнал*. 2003;(14):808-812 [Tichomirov AL, Oleynik ChG. Menopause problems and hormone replacement therapy by «Femoston (1/5)» in postmenopause. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2003;(14):808-812 (In Russ.).]
12. Бутовская О.Н. Клинический опыт использования препарата Фемостон 2/10 у женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременным истощением функции яичников. *Русский медицинский журнал*. 2006;(2):1958-1960 [Butovskaya ON. Femoston 2/10 clinical experience in late reproductive period in case of preterm ovary atrophy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2006;(2):1958-1960 (In Russ.).]
13. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Казенасhev В.В. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах. *Фарматека*. 2006;(2):34-38 [Gevorkyan MA, Manychin IB, Kazenashev VV. Experience of hormone therapy in menopause disorder. *Farmateka*. 2006;(2):34-38 (In Russ.).]
14. Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016.19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
15. Попкова А.С., Черкашина А.В., Чачиашвили М.В., Сметнева Н.С. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета типа II и ХОБЛ в период менопаузального перехода. *Аллергология и иммунология*. 2017;17(4):242-245 [Popkova AS, Cherkashina AV, Chachiashvili MV, Smetneva NS. Effects of menopausal hormone therapy during perimenopause on cytokine and immunoglobulin levels in diabetes mellitus type 2 associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Allergologiya i Immunologiya* = *Allergology and Immunology*. 2017;17(4):242-245 (In Russ.).]
16. Новиков Д.К. Клиническая иммунопатология. Москва: Медицинская литература; 2009. 464 с. [Novikov DK. *Klinicheskaya immunopatologiya* [Clinical immunopathology]. Moscow: Medical literature; 2009. 464 p. (In Russ.).]
17. Archer DF, Schmelter T, Schaefer M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227-235. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431
18. Балан В.Е., Журавель А.С., Лопатина О.В., Орлова С.А. Эволюция менопаузальной гормонотерапии: от стандартных доз к ультранизким. *Медицинский совет*. 2016;(2):74-78 [Balan VE, Zhuravel AC, Lopatina JV, Orlova CA. Evolution of menopause hormone therapy: from standard dose to ultra – low dose. *Meditsinskiy Sovet* = *Medical Council*. 2016;(2):74-78 (In Russ.).]
19. Сметник А.А. Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз. *Медицинский совет*. 2017;(2):92-99 [Smetnik AA. Menopause hormone therapy with dydrogesterone: efficacy and safety of ultra-low dose. *Meditsinskiy Sovet* = *Medical Council*. 2017;(2):92-99 (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-92-99

Поступила 16.07.2018

Функциональная недостаточность поджелудочной железы и метаболическая активность микробиоты у взрослых больных муковисцидозом

Л.В. ВИНУКUROVA¹, Г.Е. БАЙМАКАНОВА¹, С.А. КРАСОВСКИЙ², С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА¹, Е.А. ДУБЦОВА¹, Г.Г. ВАРВАНИНА¹, Д.С. БОРДИН^{1,3}

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Резюме

Цель исследования. Для оптимизации проводимой терапии оценивались функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) и особенности метаболической активности кишечной микробиоты у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

Материалы и методы. Обследовано 14 больных муковисцидозом в возрасте от 20 до 34 лет, 7 мужчин, 7 женщин. У 8 пациентов диагноз подтвержден в первый год жизни на основании клинических данных, положительной потовой пробы, у 5 имелось генетическое подтверждение. У 4 больных диагноз установлен в возрасте 8–13 лет и у двух пациентов – в возрасте 18 и 27 лет. В этой группе генетическое подтверждение имелось у 4 исследуемых. Помимо общеклинических исследований проводилось определение уровня С-пептида в крови, эластазы кала и концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в копро-фильтратах.

Результаты и обсуждение. Концентрация эластазы кала у 9 больных составила $5,5 \pm 4,7$ мкг/г, т. е. выявлялась тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ, и у 5 пациентов уровень эластазы оказался в норме и составил 402 ± 124 мкг/г. Развернутая клиническая картина сахарного диабета отмечалась у 3 больных. Метаболическая активность микрофлоры толстой кишки в целом снижена, сумма концентрации КЖК (ΣCn) составила $6,03 \pm 4,11$ мг/г при норме $10,61 \pm 5,11$ ($p < 0,05$). При этом у части больных (группа 1; $n=9$), находящихся на момент исследования на терапии антибиотиками, значение ΣCn равнялось $3,32 \pm 0,33$ мг/г, а у пациентов, получавших пробиотические препараты (группа 2; $n=5$), активность микрофлоры не отличалась от нормы ($\Sigma Cn = 11,03 \pm 2,01$ мг/г). Выявлена корреляционная зависимость отношения суммарной доли изокислот у больных МВ к показателям в норме и уровня фекальной эластазы ($r = -0,46$; $p = 0,049$).

Заключение. У большинства обследованных больных МВ (64%) диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ тяжелой степени по результатам анализа эластазы кала. Активность фекальной эластазы коррелирует с показателями микробиоценоза, что указывает на необходимость коррекции не только функциональной недостаточности ПЖ, но и состояния микробиоты.

Ключевые слова: муковисцидоз, поджелудочная железа, эластаза кала, внешнесекреторная недостаточность, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота.

Functional insufficiency of the pancreas and the metabolic activity of the microbiota in cystic fibrosis adults patients

L.V. VINOKUROVA¹, G.E. BAIMAKANOVA¹, S.A. KRASOVSKY², S.Yu. SILVESTROVA¹, E.A. DUBTSOVA¹, G.G. VARVANINA¹, D.S. BORDIN¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

In order to optimize the therapy, the functional state of the pancreas (P) and the peculiarities of metabolic activity of intestinal microbiota in adults with cystic fibrosis (CF) were assessed.

Materials and methods. 14 CF patients (20–34 years, 7 men, 7 women) were enrolled. In 8 patients, the diagnosis was confirmed in the first year of life on the basis of clinical data, positive sweat test, 5 had genetic confirmation. In 4 patients, the diagnosis was confirmed at the age of 8–13 years and 2 patients aged 18, 27 years. In this group, genetic confirmation was in 4 subjects. In addition to general clinical studies, the level of C-peptide in blood, elastase and the concentration of short chain fatty acids in feces was determined.

Results and discussion. Of elastase feces in 9 patients was 5.5 ± 4.7 icg/g, that is revealed severe exocrine insufficiency of the pancreas and in 5 patients the elastase level was normal and amounted to 402 ± 124 icg/g. Deployed the clinical picture of diabetes mellitus was observed in 3 patients. Metabolic activity of the colon microflora as a whole was reduced, the sum of the concentration of short-chain fatty acids (ΣCn) was 6.03 ± 4.11 mg/g at a rate of 10.61 ± 5.11 ($p < 0.05$). At the same time, in some patients (group 1, $n=9$), who were at the time of the study on antibiotic therapy, the value of ΣCn was 3.32 ± 0.33 mg/g, and in patients receiving probiotic drugs (group 2, $n=5$), the activity of microflora did not differ from the norm ($\Sigma Cn = 11.03 \pm 2.01$ mg/g). The correlation dependence of the ratio of the total iso-acids fraction in patients with MV to the normal values and the level of fecal elastase ($r = -0.46$, $p = 0.049$) was revealed.

Conclusion. Most patients with CF (64%) diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency severe according elastase stool. The activity of faecal elastase correlated with parameters of microbiocenosis, which indicates the necessity of correction is not only functional insufficiency of the pancreas, but also the state of the microbiota.

Keywords: cystic fibrosis, pancreas, elastase of feces, exocrine insufficiency, short-chain fatty acids, microbiota.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

МВ – муковисцидоз

ПЖ – поджелудочная железа

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

В настоящее время отмечается значительный рост числа взрослых больных муковисцидозом (МВ). По прогнозам, продолжительность жизни рожденных в настоящее время лиц с этим заболеванием будет достигать более 40 лет [1]. Диагностика МВ в настоящее время проводится на основании потовой пробы и результатов генетических исследований. МВ взрослых больных можно разделить на две группы: заболевшие в раннем детстве, дожившие до взрослого возраста и больные с поздней манифестацией. Наиболее распространенной мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) является делеция трех нуклеотидов в 10-м экзоне, приводящая к потере остатка фенилаланина в 508-м положении молекулы белка (F508). Около 45% всех больных МВ в мире являются гомозиготами по мутации F508del. Генетический полиморфизм заболевания обуславливает фенотипическое разнообразие МВ от тяжелых до стертых форм [1, 2]. Основные проблемы расстройства пищеварения у больных МВ связаны с развитием экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) на фоне хронического панкреатита. Иммуногистологические исследования указывают на локализацию *CFTR* в апикальной части ацинарных клеток. Установлена четкая зависимость между недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ у больных МВ и мутациями в гене *CFTR* [4]. Мутации разделены на «тяжелые» и «мягкие» в соответствии со степенью нарушения внешнесекреторной функции ПЖ у больных МВ [5]. К «тяжелым» относятся мутации I, II, III классов, при которых белок *CFTR* практически полностью отсутствует на апикальной мембране. Мутации V класса относятся к «мягким», при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала [3]. Экзокринная недостаточность ПЖ развивается у 85–90% у больных МВ и связана с обструкцией протоков, повреждением ацинарной ткани, замещением ПЖ фиброзной и жировой тканью. Экзокринная недостаточность чаще развивается при ранней манифестации заболевания. В этих случаях нередко эпизоды острого панкреатита [6, 7]. Вследствие фиброза и атрофии ткани ПЖ развивается эндокринная недостаточность (30–50%) [8–10].

Частым осложнением МВ является синдром дистальной кишечной обструкции, обусловленный взжимом содержимым илеоцекального отдела кишечника. В развитии синдрома важное значение имеют следующие факторы: дегидратация, панкреатическая недостаточность, сопровождаемая снижением объема панкреатического сока, бикарбонатной секреции, быстрое повышение дозы ферментов, вязкая кишечная секреция, нарушение инте-

стинального водного и электролитного транспорта, снижение дуоденального pH, нарушение перистальтики кишечника, развитие синдрома избыточного бактериального роста [3]. В связи с тем что больные МВ в настоящее время живут дольше, то и злокачественные новообразования в толстой кишке встречаются чаще [11].

Возникновение синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) связано с необходимостью постоянного применения антибактериальных препаратов с последующим назначением про- и пребиотиков. Подобная длительная, а порой и пожизненная терапия не может не сказаться на состоянии кишечного микробиоценоза у этих больных. Как известно, микробы, населяющие пищеварительный тракт человека, наибольшего своего количества достигают на слизистой оболочке толстой кишки. Бактерии, участвуя в пищеварении и обеспечении организма-хозяина веществами, необходимыми для энергетических и пластических процессов, образуют своеобразный метаболический реактор. Среди прочих биологически активных бактериальных метаболитов особое место занимают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) – главные анионы содержимого толстой кишки. КЖК – это низкомолекулярные насыщенные карбоновые кислоты с длиной цепи от 2 до 6 атомов углерода, такие как уксусная, пропионовая, масляная, валириановая, капроновая, являющиеся метаболитами сахаролитической микрофлоры, и их изоаналоги: изомасляная, изовалириановая, изокапроновая – метаболиты протеолитических бактерий. Доказано, что эти продукты ферментации микрофлоры могут служить интегральной характеристикой ее состояния [12, 13]. Необходимо отметить, что в норме толстокишечная микрофлора продуцирует КЖК в определенных количествах и соотношениях, необходимых для обеспечения процессов, протекающих в макроорганизме. При этом любые количественные и качественные изменения этих параметров будут свидетельствовать о нарушениях полостного пищеварения.

Цель исследования – изучить состояние экзокринной и эндокринной функций ПЖ и особенности метаболической активности микрофлоры толстой кишки у взрослых больных МВ для определения дальнейшей тактики их ведения.

Материалы и методы

Обследовано 14 больных МВ в возрасте от 20 до 34 лет, средний возраст – 27,1±4,6 года, 7 мужчин и 7 женщин. У 8 пациентов диагноз подтвержден в первый год жизни на основании клинических данных, положительной потовой пробы, у 5 имелось генетическое подтверждение. У 4 больных диагноз установлен в возрасте 8–13 лет и у двух пациентов – в возрасте 18 и 27 лет. В этой группе генетическое подтверждение имелось у 4 человек.

Исследование носило открытый одномоментный характер. Критериями включения стали подтвержденный диагноз МВ на основании характерной клинической картины, положительного потового теста и/или обнаружения двух мутаций в гене МВ. Критериями исключения явились нежелание пациентов участвовать в исследовании, не подтвержденный диагноз МВ.

Все больные получали базисное лечение МВ согласно современным рекомендациям: муколитики, гепатопротек-

Сведения об авторах:

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – д.м.н., зав. отд. пульмонологии МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Красовский Станислав Александрович – к.м.н., с.н.с. лаб. муковисцидоза НИИ пульмонологии

Сильвестрова Светлана Юрьевна – к.б.н., с.н.с. лаб. лекарственного метаболизма МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Варванина Галина Григорьевна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Дубцова Елена Анатольевна – д.м.н., зав. отд. патологий поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, проф. каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры Тверского ГМУ, ученый секретарь «Панкреатологического клуба»

Контактная информация:

Винокурова Людмила Васильевна – д.м.н., в.н.с. отд. патологии поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова; тел.: +7(903)762-22-60; e-mail: vinokurova52@mail.ru

Таблица 1. Характеристика пациентов с МВ (n=14)

Параметры	Значение
Пол, м/ж	7/7
Средний возраст, годы	27,6±4,7
Частота обострений в год	3,6±1,6
Частота госпитализаций в год	2,7±1,1
ИМТ, кг/м ²	17,9±3,5
ЧДД, мин ⁻¹	20,3±2,0
SpO ₂ , %	90,3±3,9
ЧСС, мин ⁻¹	103,5±8,5
АДс, мм рт. ст.	115,0±6,5
АДд, мм рт. ст.	74,3±7,6
Одышка по шкале MRC, баллы	2,6±0,8
Одышка по шкале Borg, баллы	1,8±0,9

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом по пульсоксиметру, ЧСС – частота сердечных сокращений, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2. Осложнения МВ

Нозология	n (%)
Пневмоторакс в анамнезе	2 (14,3)
Кровохарканье/легочное кровотечение	3 (21,4)
Фиброателектаз	3 (21,4)
Легочная гипертензия	2 (14,3)
Сахарный диабет	3 (21,4)
Цирроз печени с портальной гипертензией	1 (7,1)
Желчнокаменная болезнь	2 (14,3)
Гипоплазия желчного пузыря	1 (7,1)
Синдром дистальной интестинальной обструкции	3 (21,4)

Таблица 3. Лабораторные показатели больных МВ (n=14)

Параметры	
Лейкоциты крови, × 10 ⁹ /л	9,0±3,8
Гемоглобин, г/л	125,8±15,2
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±4,3
Общий белок, г/л	78,1±7,0
Альбумин, г/л	36,7±5,7
Билирубин, мкмоль/л	10,6±5,4
Мочевина, ммоль/л	7,1±4,4
Креатинин, мкмоль/л	79,0±40,9
Мочевая кислота ммоль/л	346,6±103,8
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/ л	23,9±13,7
Щелочная фосфатаза, ЕД/ л	134,9±79,3
Сывороточный С-реактивный белок, мг/л	30,2±35,8
С-пептид, нг/мл	1,3±0,7
Эластаза кала, мкг/г	175,4±218,6

торы, по показаниям – панкреатические ферменты, поливитамины, противовоспалительные препараты, такие как макролиды в субтерапевтических дозах, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и/или системные глюкокортикостероиды (СГКС). Системные и ингаляционные антибиотики получали 11 (78,6%) и 10 (71,4%) пациентов соот-

ветственно. Небольшая часть пациентов принимали кардиотропные препараты, антациды, гемостатики. Большинство больных занимались кинезитерапией. По показаниям ряду пациентов проводились кислородотерапия и неинвазивная вентиляция легких.

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния, общий и биохимический анализ крови, функция внешнего дыхания (петля поток-объем), сопутствующие заболевания, объем предшествующей терапии. Оценка диспноэ проводилась по русскоязычным версиям шкал Borg и MRC [14, 15]. Всем больным выполняли компьютерную томографию легких и органов брюшной полости. В первые сутки нахождения больных в стационаре проводили бактериологическое исследование мокроты, исследование панкреатической эластазы в кале, определение уровня С-пептида.

Определение панкреатической эластазы кала проводилось иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов реактивов фирмы ScheBo Biotech (Германия), Уровень С-пептида исследовался иммунохемилюминесцентным методом с помощью стандартных наборов реактивов фирмы Siemens (Германия). Исследовалась метаболическая активность микрофлоры толстой кишки. В содержимом толстой кишки пациентов определялись концентрации КЖК: уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изопроизводных (изомасляной, изовалериановой, изокапроновой) методом газо-жидкостной хроматографии [16].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS 13. Все численные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD) или медиана (Me) с 25–75% интерквартильным размахом (IQR). Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи непарного критерия Манна-Уитни (U-test), качественные различия между группами – при помощи Fisher's exact test. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Обследовано 14 госпитализированных больных с тяжелым течением МВ (табл. 1). Определена частота легочных и внелегочных осложнений (табл. 2). Уровень С-пептида колебался от 0,7 до 2,39 нг/мл, среднее значение – 1,30±0,72 нг/мл (табл. 3). Развернутая клиническая картина сахарного диабета наблюдалась только у трех больных. Концентрация эластазы кала у 9 больных колебалась от 0 до 12,5 мкг/г, среднее значение – 5,5±4,7 мкг/г, т. е. выявлялась тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ. У 5 пациентов уровень эластазы составил 402±124 мкг/г.

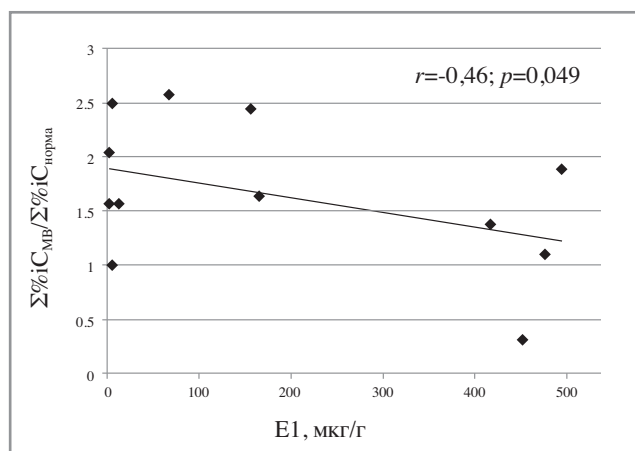
Величина суммарной продукции КЖК (ΣСп) колебалась в диапазоне 1,47–12,07 мг/г, составив в среднем 6,03±4,11 мг/г при норме 10,61±5,11 ($p < 0,05$). Столь широкий ареал значений ΣСп объясняется тем, что части обследованных больных назначались про- и пребиотические препараты для компенсации негативных последствий применения антибиотиков. Учитывая последнее обстоятельство, все больные разделены на две группы: группа 1 – больные, находящиеся на антибиотикотерапии (n=9); группа 2 – пациенты, получавшие про- и пребиотики после лечения антимикробными препаратами (n=5). У пациентов, находящихся на антибиотикотерапии (группа 1), отмечалось значительное снижение суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой: 3,32±0,31 мг/г vs 10,61±5,11 мг/г

($p<0,001$). В структуре бактериальных метаболитов имело место преобладание уксусной кислоты и изомеров КЖК (табл. 4). Повышение доли уксусной кислоты может свидетельствовать об увеличении количества микроорганизмов рода *Clostridium difficile*, которые часто высеваются у лиц, прошедших курс лечения антибиотиками. Рост относительных концентраций изомасляной и изовалериановой кислот у 7 из 10 больных этой группы является результатом усиления протеолитической активности микробиоты. Метаболическая активность микрофлоры толстой кишки у больных группы 2 находилась в пределах нормы: $9,26\pm 12,07$ мг/г ($11,03\pm 2,01$ мг/г, норма – $10,61\pm 5,11$ мг/г; $p=0,91$). В копрофильтратах этих пациентов концентрации метаболитов строго анаэробной части сахаролитической микрофлоры – пропионата (C_3) и бутирата (C_4) – выше нормы в 1,5 раза, тогда как концентрация ацетата (C_2) снизилась в 1,4 раза по сравнению с нормальными значениями, что отразилось и на величине анаэробного индекса: $1,54\pm 0,17$ (норма – $0,75\pm 0,15$), который характеризует степень выраженности дисбиотических изменений. Уровни изокислот в копрофильтратах больных этой группы превышали норму в 1,5–2 раза (см. табл. 4).

Обсуждение

Выявленное в этом исследовании усиление активности условно-патогенной протеолитической микрофлоры может иметь целый ряд причин. В случае больных МВ повышение активности протеолитической части микрофлоры толстой кишки может быть следствием развития мальабсорбции белка и/или повреждения, десквамация эпителия. Белок, образующийся в результате этих процессов, попадает в дистальный отдел толстой кишки, где и разлагается сначала на пептиды и аминокислоты, а затем процесс бактериального расщепления приводит к образованию изопродуктов КЖК ($i-C_n$) [17].

Наличие синдрома избыточного бактериального роста у большей части больных МВ, развивающегося вследствие затруднений двигательной функции кишечника с формированием стаза его содержимого, который имеет в своем составе большое количество муцина, слизи, также вносит свой вклад в усиление протеолитической активности фекальной микрофлоры. В профиле микробных метаболитов это обстоятельство отразилось в том, что относительное содержание изокислот в копрофильтратах у 87% больных (12 из 14) превышали норму в 1,2–3,5 раза. Попытки проведения корреляционного анализа величины превышения нормальных значений активности протеолитической мик-



Корреляция величины концентраций эластазы 1 и превышения нормальных значений относительных концентраций изокислот в кале больных муковисцидозом.

рофлоры по данным отношения суммарной доли изокислот у больных МВ к показателям в норме ($\Sigma\% iC_{MB}/\Sigma\% iC_{норма}$) и уровня фекальной эластазы (E1) показали наличие умеренной корреляции ($r=-0,46$, $p=0,049$; см. рисунок). Наличие выявленной корреляции свидетельствует о взаимосвязи нарушения внешнесекреторной функции ПЖ и особенностей бактериального метаболизма.

Известно, что ферментозаместительная терапия у больных МВ должна проводиться современными микрокапсулированными препаратами [18–20].

В нашем исследовании у 5 пациентов уровень фекальной эластазы находился в пределах референсных значений, и ферментные препараты в виде микросфер они получали в дозах 50–100 тыс. ЕД в сутки непостоянно. Этим больным диагноз МВ поставлен в возрасте 10 лет и старше. У остальных 9 больных с тяжелой экзокринной недостаточностью дозы ферментных препаратов колебались от 300 тыс. до 500 тыс. ЕД в сутки, которые они принимали постоянно.

Уровень С-пептида составил в среднем $1,3\pm 0,7$ нг/мл, т. е. соответствовал нормальным значениям. Развернутая клиническая картина сахарного диабета развилась у трех больных МВ из 14. Все эти больные получали инсулин.

В зависимости от длительности применения антибиотиков проводилась постоянно или курсами пре- и пробиотическая терапия в дозах, превышающих рекомендуемые производителями, в два раза.

Таблица 4. Абсолютные (мг/г) и относительные (% от $\Sigma C_2+C_3+C_4$) концентрации КЖК в кале больных МВ ($M\pm SD$)

Показатель		C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	i-C ₄	i-C ₅	i-C ₆	ΣC _n	АИ
Норма	абс.	5,81± 1,46	1,77± 0,46	1,47± 0,62	0,33± 0,09	0,14± 0,03	0,24± 0,12	0,41± 0,14	0,002± 0,001	10,61± 5,11	0,75± 0,15
	отн.	64,31± 5,64	20,12± 2,42	16,42± 2,23							
Группа 1 (n=9)	абс.	1,99± 0,18***&	0,61± 0,03***&	0,33± 0,06***&	0,06± 0,01***&	0,01± 0,003***&	0,13± 0,018*&	0,19± 0,03*&	0,004± 0,003*	3,32± 0,31***&	0,66± 0,06
	отн.	70,33± 1,14*	21,01± 1,14	8,67± 1,02**							
Группа 2 (n=5)	абс.	3,81± 0,17**	2,10± 0,40	2,13± 0,69	0,36± 0,11	0,12± 0,069	0,49± 0,049*	0,73± 0,027*	0,008± 0,002*	11,03± 2,01	1,55± 0,13*
	отн.	48,51± 3,27**	25,75± 1,09	25,75± 3,01*							

Примечание. * $p<0,05$; ** $p<0,01$ по сравнению с нормой; & $p<0,01$ при сравнении групп 1 и 2.

Заключение

У большинства обследованных больных МВ (64%) диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ тяжелой степени по данным анализа эластазы кала. Показано, что активность фекальной эластазы в целом по всей

группе исследования коррелирует с показателями микробиоты. Последнее обстоятельство указывает на необходимость коррекции не только функциональной недостаточности ПЖ, но и состояния микробиоты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the Abdominal Manifestations of Cystic Fibrosis in the Adult Patient. *RadioGraphics*. 2006;26:679-690. doi: 10.1148/rg.263055101
- World Health Organization (WHO). The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a Joint Meeting of WHO. Genoa, Italy, 19 June 2002. *Human genetics programme*. 2004; 24 p. <http://www.who.int/iris/handle/10665/68702>
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Москва: Медпрактика-М; 2014. 671 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu. *Mukovistsidoz* [Cystic Fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 671 p. (In Russ.)].
- Coffey MJ, Ooi ChY. Pancreatitis in Cystic Fibrosis and CFTR-Related Disorder. Available at: www.intechopen.com. doi: 10.5772/27861
- Koch C, Cuppens H, Rainisio M, et al. Investigators of the ERF European Register of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(1):1-12. doi: 10.1002/1099-0496(200101)31:1<1::AID-PPUL1000>3.0.CO;2-T
- Boat TF. Cystic fibrosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2004. P. 1437-1450. NLM ID:101555489 [Book].
- Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004;126:1215-1224. doi: 10.1378/chest.126.4.1215
- Lugo-Olivieri CH, Soyer PA, Fishman EK. Cystic fibrosis: spectrum of thoracic and abdominal CT findings in the adult patient. *Clin Imaging*. 1998;22:346-354. PMID: 9755398.
- Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, Suarez ES, Perry DR. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996;16:871-893. doi: 10.1148/radiographics.16.4.8835977
- Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J Pathol*. 2016;238:311-320. doi: 10.1002/path.4634
- Chaun H. Colonic disorders in adult cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:586-590. PMID: 11573101.
- Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998;(6):76-82 [Babin VN, Minushkin ON, Dubinin AV, et al. Molecular aspects of symbiosis in the host-microflora system. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 1998;(6):76-82 (In Russ.)].
- Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Прихно Н.И., Дубинин А.В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;X(5):63-70 [Ardatskaya MD, Minushkin ON, Prikhno NI, Dubinin AV. Volatile fatty acids and their diagnostic and prognostic value in the gastroenterological clinic. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2000;X(5):63-70 (In Russ.)].
- Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381. PMID: 7154893.
- American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: A Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:321-340. doi: 10.1164/ajrcrm.159.1.ats898
- Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Минушкин О.Н. и др. Патент на изобретение РФ № 2145511 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2–C7 методом газожидкостной хроматографии» от 09.04.1999 [Ikonnikov NS, Ardatskaya MD, Babin VN, Minushkin ON, et al. Patent for invention of the Russian Federation No. 2145511 "Method for separation of a mixture of fatty acids of the C2-C7 fraction by gas-liquid chromatography" dated 09.04.1999 (In Russ.)].
- Sekirov I, Rusel Sh, Caetano L, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem K. Pancreatitis Among Patients With Cystic Fibrosis: Corellation With Pancreatic Status and Genotype. *Pediatrics*. 2005;115:e463. doi: 10.1542/peds.2004-1764
- Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Art. No.: CD008227. doi: 10.1002/14651858.CD008227.pub3
- Hunt B, Geddes DM. Newly diagnosed cystic fibrosis in middle and later life. *Thorax*. 1985;40:23-26. doi: 10.1136/thx.40.1.23

Поступила 24.01.2018

Репродуктивные расстройства, остеопороз и вторичный гиперпаратиреоз при целиакии

А.М. КРУМС, С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Ц.В. АМНИНОВА, Н.И. ПОЛЕВА, Р.Б. ГУДКОВА, М.Б. ТУРАЕВА, А.И. ПАРФЕНОВ

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Аннотация

Описано клиническое наблюдение больной целиакией, 23 лет, с тяжелой формой остеопороза, сопровождавшегося атравматическими переломами костей, хромотой, поздним началом менструаций и патологией беременностей. Подчеркивается, что только вовремя установленный диагноз целиакии и своевременно назначенное лечение дают возможность избежать тяжелых осложнений.

Ключевые слова: типичная целиакия, остеопороз, атравматический перелом костей, репродуктивные расстройства, аглютенная диета.

Reproductive disorders, osteoporosis and secondary hyperparathyroidism with celiac disease

L.M. KRUMS, S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, Ts.V. AMINOVA, N.I. POLEVA, R.B. GUDKOV, M.B. TURAEVA, A.I. PARFENOV

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

A clinical observation of a patient with celiac disease, aged 23, with severe form of osteoporosis, accompanied by atraumatic fractures bones, lameness, late onset of menstruation and pathology of pregnancy is described. It is emphasized that only a timely diagnosis celiac disease and timely prescribed treatment make it possible to avoid severe complications.

Keywords: typical celiac disease, osteoporosis, atraumatic fracture of bones, reproductive disorders, gluten-free diet.

АГД – аглютенная диета

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – иммунозависимое заболевание, которое характеризуется развитием у наследственно предрасположенных лиц воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) и вызвано приемом злаков, содержащих растительный белок глютен. Воспаление приводит к развитию атрофии ворсинок СОТК, которая постепенно исчезает при полном исключении из рациона глютена, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене. В результате аутоиммунного процесса, лежащего в основе целиакии, клиническая картина заболевания может характеризоваться различными аутоиммунными и атипичными внекишечными проявлениями [1, 2].

Высокая распространенность заболевания, составляющая в мире около 1%, связана с выявлением скрытых и малосимптомных форм целиакии. Типичная целиакия, проявляющаяся диарейным синдромом, клиническими симптомами нарушенного пищеварения, потерей массы тела и развитием синдрома мальабсорбции встречается все реже. Основная часть больных целиакией в настоящее время представлена пациентами с внекишечными симптомами, такими как анемия, остеопения, неврологические нарушения или репродуктивные расстройства.

Среди всех больных целиакией 60–70% составляют женщины детородного возраста [3]. У пациенток с малосимптомным или бессимптомным течением длительно не диагностированная целиакия может приводить к таким последствиям, как самопроизвольное прерывание беременности или бесплодие [4]. Имеются данные, что у больных

целиакией чаще наблюдается бесплодие, чем в общей популяции. Частота выявления целиакии среди пациенток с бесплодием неясной этиологии составляет от 2,7 до 8,0%, по сравнению с 1,06% среди здоровых. Поэтому многие исследователи считают необходимым проведение скрининга среди пациенток репродуктивного возраста, страдающих бесплодием неясного генеза, с целью исключения у них целиакии [5].

Проявлениями целиакии у женщин также могут быть позднее начало менструаций и нарушения менструального цикла в виде аменореи. У больных целиакией снижен овариальный резерв, что приводит к нарушению репродуктивной функции и развитию преждевременной менопаузы [6]. Подобные расстройства связывают как с аутоиммунным характером заболевания, так и с дефицитом макро- и микронутриентов, развивающимся у пациенток, не получивших своевременного лечения [7].

Остеопения и остеопороз также являются частыми внекишечными проявлениями целиакии, даже в случае типичного течения заболевания. Частота выявления снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в виде остеопении или остеопороза у больных целиакией варьирует от 9 до 72%. При обследовании 208 больных целиакией в Саудовской Аравии 42% детей и 67% взрослых имели низкий уровень сывороточного витамина D, а по данным денситометрии у 45,6% взрослых пациентов выявлена остеопения и у 41,3% – остеопороз [8]. Широкий диапазон доли распространенности остеопороза среди больных целиакией

отражает различия в этнической принадлежности обследуемых групп, экономическом статусе и географическом положении [9]. Основными причинами развития низкой МПКТ являются вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и мальабсорбция кальция. Определенную роль может играть повышенный уровень провоспалительных цитокинов [10]. Однако наряду с нарушением всасывания кальция при целиакии имеет значение также недостаток витаминов, в том числе витамина D, и микроэлементов даже у больных, соблюдающих аглютеновую диету (АГД) [11]. Итальянскими учеными обследованы 169 больных целиакией с остеопениями. В исследовании преобладали женщины. МПКТ оценивалась по результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. У 72 (42,6%) пациентов отмечались признаки остеопении и у 22 (13%) – остеопороз. Чаще изменения определялись у женщин в возрасте старше 50 лет. Степень остеопении, так же как и репродуктивные расстройства, коррелировали со степенью выраженности изменений морфологической картины СОТК, чаще всего соответствующей степени атрофии Marsh IIIС. Через год соблюдения АГД отмечалось значительное уменьшение остеопении у 76 пациентов (67 женщин и 9 мужчин) [12].

Основным методом диагностики снижения МПКТ у больных целиакией является денситометрия [12]. Согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов, скрининг с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) рекомендовано проводить только у лиц с высоким риском развития остеопороза [13]. Американское гастроэнтерологическое общество рекомендует в качестве скрининга измерение уровня витамина D сыворотки крови у больных с впервые диагностированной целиакией [14].

В качестве примера внекишечных проявлений при типичной форме целиакии приводим клиническое наблюдение.

Больная М., 23 лет, поступила в отделение невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (МКНЦ) 20.12.17 с жалобами на вздутие живота, боли, возникающие на высоте вздутия, урчание, обильный жидкий стул до 7 раз в сутки, без патологических примесей, боль в правом тазобедренном суставе при ходьбе, хромоту, общую слабость, похудение.

Из анамнеза известно, что с детства периодически беспокоила диарея. Лечилась по месту жительства (Дагестан) по поводу хронического гастрита. В 2012 г. по поводу поносов, выраженного похудения (на 6 кг за 1 мес), снижения уровня гемоглобина до 68 г/л находилась на стационарном лечении по месту жительства с подозрением на острую кишечную инфекцию.

В гинекологическом анамнезе обращали на себя внимание позднее начало менструаций и их нерегулярность. Пер-



Рис. 1. Рентгенологическое исследование костей предплечья. Остеопороз костей с атравматическим переломом левой локтевой кости.

вая беременность протекала со значительным снижением уровня гемоглобина. Ребенок родился с врожденным пороком сердца. Плохое самочувствие во время второй беременности послужило поводом к проведению преждевременного родоразрешения с помощью кесарева сечения. После второй беременности стул участился до 8 раз в сутки в дневное и ночное время, сохранялось снижение концентрации гемоглобина до 86 г/л и сывороточного железа (до 4 ммоль/л), появились боли в позвоночнике, тазобедренном суставе, отеки стоп и голеней. По месту жительства проводилось лечение кишечными антисептиками, ферментными препаратами, внутривенными трансфузиями солевых растворов с временным положительным эффектом.

Весной 2017 г. усилились боли в правом тазобедренном суставе, появилась хромота, затем присоединились боли в левом предплечье. Проводилась МРТ позвоночника, костей таза и бедренных костей, при котором обнаружены признаки консолидированного монокортикального перелома правой бедренной кости. Больная направлена на консультацию в ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ г. Москвы, где при денситометрии позвоночника отмечены Z-критерий $L_{1-IV} - 4,4$; Z-критерий шейки бедра $- 3,0$; общий Z-критерий $- 3,1$. Витамин D $- 6,0$ нг/мл (норма $30-100$ нг/мл), паратгормон $- 57,28$ (норма $1,6-6,9$), тиреотропный гормон $- 2,14$ мЕ/л (норма $0,4-4,0$). Установлен диагноз: гиперпаратиреоз на фоне мальабсорбции, выраженный дефицит витамина D. Гипокальциемия. Остеопороз смешанного генеза, тяжелого течения (недобор пика костной массы, потеря МПКТ при беременности, недостаточность питания) с атравматическими переломами левой локтевой и правой бедренной кости (рис. 1).

Сведения об авторах:

Крумс Лариса Матисовна – д.м.н., с.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. директора по научной работе

Полева Наталья Ивановна – к.м.н., н.с. отделения невоспалительной патологии кишечника

Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований

Тураева Мунаввар Бурхоновна – патологоанатом

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

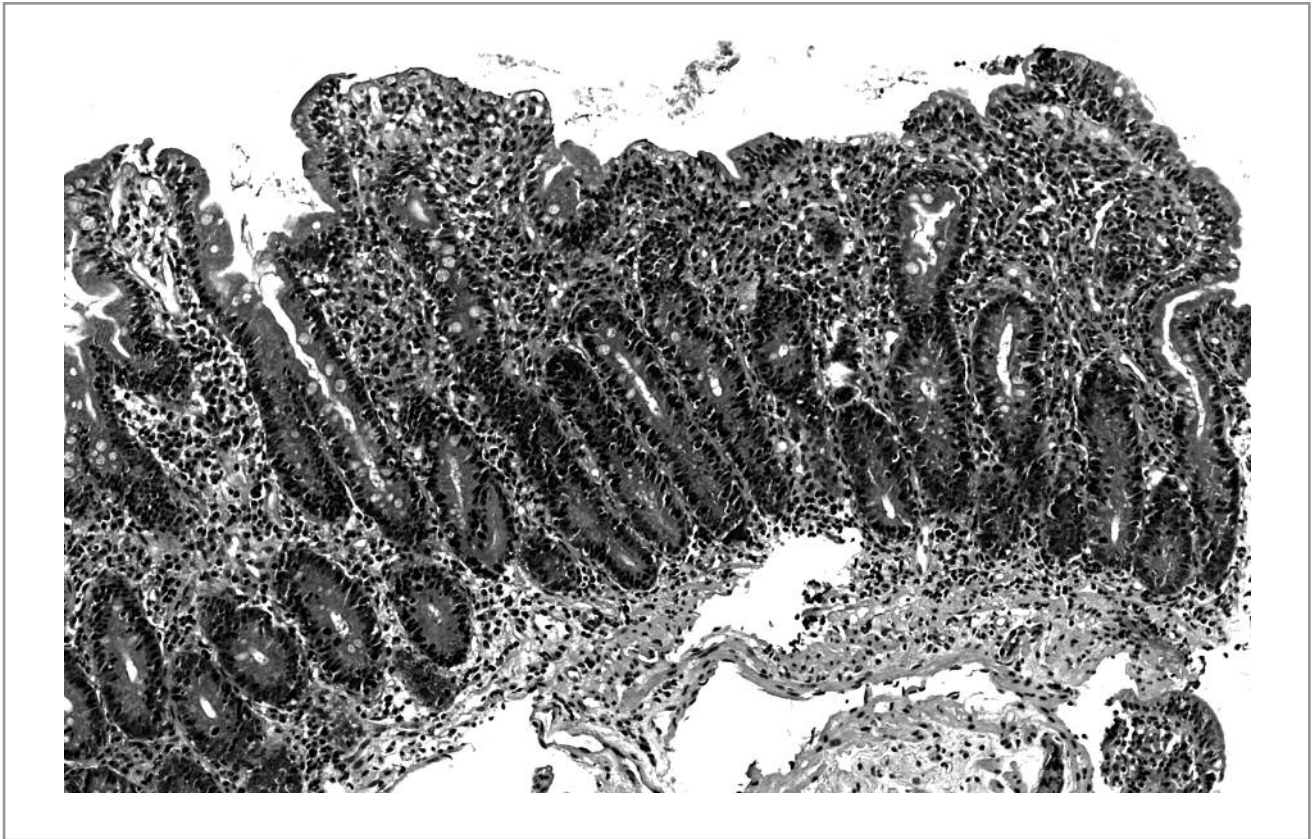


Рис. 2. Морфологическая картина СОТК больной М. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

Для уточнения причины мальабсорбции больная направлена в МКНЦ.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, отмечается дефицит массы тела: рост – 152 см, масса тела – 41,5 кг, индекс массы тела – 17,9 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, влажные. На лице под глазами нерезко выраженная пеллагроидная пигментация. Деформация коленных суставов. В легких – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в 1 мин. Область сердца и крупных сосудов шеи не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 89 уд/мин. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот вздут, при пальпации мягкий, «тестоватой» консистенции, болезненный в эпигастральной области и проекции ободочной кишки. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка и почки не пальпируются. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон.

В клиническом анализе крови отмечалось снижение гемоглобина до 11,9 г/дл, эритроциты $3,95 \cdot 10^6$ /мкл, гематокрит 37,0 г/л, тромбоциты $379 \cdot 10^3$ /мкл, лейкоциты $2,67 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 47,20%, эозинофилы 3,5%, моноциты 6,2%, лимфоциты 40%, базофилы 0,7%. Биохимические анализы крови: щелочная фосфатаза 852,4 Ед/л, кальций 2,21 ммоль/л, общий белок 71,1 г/л, аланинаминотрансфераза 21,6 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 27,4 Ед/л, билирубин общий 9,0 ммоль/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, креатинин 33 ммоль/л, калий 4,46 ммоль/л, натрий 140,9 ммоль/л, хлор 106,8 ммоль/л, железо 14,4 ммоль/л, магний 0,89 ммоль/л, холестерин общий 5,09 ммоль/л, альфа-амилаза 61 д/л, С-реактивный белок 0,45 мг/л.

Иммунологическое исследование: антитела к тканевой трансглутаминазе IgA – 103,4 Ед/мл (норма 0–10), IgG – 6,5 Ед/мл (норма 0–10).

В анализе кала: мышечные волокна единичные, жир нейтральный +, жирные кислоты +++. Общий анализ мочи – в норме.

Выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Аппарат свободно проведен в пищевод. Пищевод не деформирован, складки гладкие, эластичные, слизистая оболочка розовая. Кардия смыкается полностью. В просвете желудка небольшое количество прозрачного содержимого. Слизистая оболочка желудка розовая с очагами гиперемии, складки продольные, извитые, расправляются. Луковица двенадцатиперстной кишки и постбульбарные отделы округлой формы, слизистая оболочка бледно-розовая, складки эластичные. Биопсия – 5 фрагментов. Уреазный тест через 15 мин – отрицательный. Заключение: атрофический гастрит.

Гистологическое исследование СОТК: кишечные ворсинки сглажены. Поверхность слизистой оболочки выстлана клетками эпителия кубической формы. Количество бокаловидных клеток снижено. Число межэпителиальных лимфоцитов увеличено до 40 на 100 эпителиоцитов. Крипты глубокие, часть их разрушена и замещена грануляционной тканью. Соотношение ворсина/крипта не превышает 1:1. Собственная пластинка отечна и умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами. Заключение: морфологическая картина соответствует целиакии в стадии Marsh IIIС (рис. 2).

УЗИ органов брюшной полости: печень – контуры ровные, четкие, размеры немного увеличены. Общий желчный проток – 3–2 мм в диаметре. Желчный пузырь –

8,6×3,5 см, деформирован в шейке, стенка 2,6 мм, в просвете несколько смещаемых мелких конкрементов диаметром до 6 мм без тени. Поджелудочная железа нормальных размеров, экзогенность паренхимы диффузно неоднородная. Почки не изменены.

При колоноскопии патологии не выявлено.

Таким образом, в результате обследования в МКНЦ выявлено 10-кратное повышение уровня антител к тканевой транслугтаминазе IgA (103,4 Ед/мл), а по данным морфологического исследования биоптатов СOTК – тотальная атрофия ворсин, характерная для целиакии в стадии Marsh IIIc. На основании полученных данных больной установлен диагноз: целиакия, типичная форма, впервые выявленная. Синдром нарушенного всасывания 3-й степени тяжести, с нарушением витаминного и электролитного обмена. Гипокальциемия. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Железодефицитная анемия. Остеопороз тяжелого течения с атравматическими переломами. Стеатоз печени. Желчнокаменная болезнь: холецистолитиаз.

Больной назначена АГД, проведены внутривенные вливания растворов электролитов, витаминов. Выписана в удовлетворительном состоянии: стул нормализовался, уменьшилась слабость, улучшился аппетит, прибавила в весе 2 кг за время госпитализации. Рекомендовано строгое пожизненное соблюдение АГД, энтеральное питание в течение 3 мес, прием препаратов кальция и витамина D₃ длительно. Динамическое наблюдение в МКНЦ им. А.С. Логинова.

Обсуждение

В представленном клиническом случае продемонстрирована типичная форма целиакии, которая характеризовалась диарейным синдромом начиная с детского возраста, анемией, гипопропротеинемическими отеками, отставанием в физическом развитии, потерей массы тела, репродуктивными расстройствами. Однако при такой классической картине больной по месту жительства не установлен правильный клинический диагноз, а лишь проводилась симптоматическая терапия. И только появление тяжелых симптомов остеопороза в виде болей в костях и хромоты заставили врачей направить пациентку на консультацию к узкопрофильным специалистам.

Расстройство репродуктивной функции у женщин в виде позднего начала и нерегулярности менструального цикла, невынашивания беременности и преждевременных родов являются частыми симптомами целиакии. Считается, что патогенез данных нарушений обусловлен повышением уровня пролактина и снижением содержания фолиевой кислоты, ответственной за благоприятное течение беременности.

Репродуктивные расстройства у данной больной представлены поздним началом менструального цикла и его нерегулярностью, а также трудностями протекания беременности: первая беременность завершилась рождением ребенка с врожденным пороком сердца, а вторая сопровождалась угрозой выкидыша и завершилась с помощью кесарева сечения.

В ЦНИИ гастроэнтерологии в 2011 г. проведено обследование 132 женщин с целиакией. Нерегулярность менструального цикла обнаружена у 61,4% больных, а самопроизвольное прерывание беременности – у 46,9%. Средний возраст начала менструального цикла составил 14±1,4 года. Почти у 50% женщин менструации начались в возрасте старше 15 лет. Одной из причин нарушения ре-

продуктивной функции оказалось повышение уровня пролактина, который достоверно выше у больных с выраженной атрофией СOTК. После начала соблюдения АГД у 45,3% женщин восстановился нарушенный менструальный цикл, у 30% – исчезла аменорея [15]. Аналогичные данные приводили и другие авторы. В Калифорнии из 329 женщин с целиакией спонтанные абортс наблюдались у 50,6%, преждевременные роды – у 23,3%, родоразрешение с помощью оперативного вмешательства (кесарева сечения) проведено у 35,9%. На фоне соблюдения АГД репродуктивная функция у женщин с целиакией восстанавливалась [16].

Еще одной особенностью представленного клинического наблюдения является наличие тяжелого остеопороза у молодой, 23-летней, женщины, который проявлялся болями в позвоночнике, тазобедренном суставе и хромотой. Выраженные нарушения обмена кальция и витамина D привели к появлению остеопороза, атравматических переломов левой плечевой, правой бедренной костей и вторичному гиперпаратиреозу.

Наличие низких показателей МПКТ в виде остеопении или остеопороза среди пациентов с целиакией до соблюдения АГД составляет от 38 до 72% [9]. По данным американского ретроспективного исследования, 59% из 530 взрослых больных с целиакией имеют дефицит или недостаточность витамина D [17]. Низкая МПКТ чаще встречается у взрослых и может присутствовать даже у бессимптомных пациентов на момент постановки диагноза [9]. Подтверждением этому служит и ранее проведенное в ЦНИИ гастроэнтерологии исследование по изучению состояния костной ткани у больных целиакией. Среди 125 обследованных женщин с целиакией у 17,5% отмечались переломы костей в анамнезе, а признаки остеопении и остеопороза по данным денситометрии выявлены у 74,6% обследованных [18].

Несмотря на растущую осведомленность врачей, наличие рекомендаций и протоколов обследований больных с целиакией, скрининг на выявление сниженной МПКТ практически не проводится [19, 20]. В 2016 г. P. Singh и J.J. Garber сообщили, что среди 222 взрослых с целиакией только 80 (36%) проведена денситометрия, при этом только у 43 из них показанием к назначению исследования явился диагноз целиакии. В результате проведенного обследования большинству пациентов в дополнение к соблюдению АГД понадобилось проведение лечения по восстановлению нарушенного обмена кальция [21].

Последние рекомендации по обследованию пациентов с целиакией указывают на необходимость проведения денситометрии и стандартных биохимических тестов с целью раннего выявления остеопороза и снижения риска возникновения переломов [1, 22].

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует типичную форму целиакии, которая характеризовалась появлением первых клинических симптомов заболевания в детском возрасте в виде диареи, отставания в физическом развитии с развитием железодефицитной анемии. Длительно не диагностированная целиакия привела к нарушениям менструального цикла, болям в костях и развитию остеопороза, осложненного атравматическими переломами. Между тем своевременно установленный диагноз целиакии позволил бы своевременно назначить лечение, предотвратить прогрессирование болезни и избежать тяжелых осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94-107 [Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, Krums LM, et al. The russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(3):94-107 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
2. Nadhem ON, Azeez G, Smalligan RD, et al. Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgrad Med*. 2015;127:259-265. doi: 10.1080/00325481.2015.1015926
3. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33:141-146. doi: 10.1159/000369518
4. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, Baldini V, Bassotti G. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Fall;9(4):241-249.
5. Karaca N, Yilmaz R, Aktun LH, et al. Is there any relationship between unrecognized Celiac disease and unexplained infertile couples? *Turk J Gastroenterol*. 2015;26:484-486. doi: 10.12659/MSM.909033
6. Cakmak E, Karakus S, Demirpence O, Coskun BD. Ovarian Reserve Assessment in Celiac Patients of Reproductive Age. *Med Sci Monit: Int Med J Exper Clin Res*. 2018;24:1152-1157.
7. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017;3:137. doi: 10.3389/fmed.2017.00137
8. Fouda MA. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(5):291-295. doi: 10.4103/sjg.SJG_58_17PMCI
9. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzo F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;19:8-25. doi: 10.1155/2012/198025
10. Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: Position statement. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:819-829. doi: 10.1155/2012/823648
11. Krupa-Kozak U, Dradinska N. Calcium in gluten-free life: Health-related and nutritional implications. *Foods*. 2016;5(3):51. doi: 10.3390/foods5030051
12. Pantoleoni S, Luchino M, Adriani A, Pelliccioli R, Stradella D, Ribaldone DG, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *Sci World J*. 2014;173082. doi: 10.1155/2014/173082
13. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000;4:61-68.
14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-676. doi: 10.1038/ajg.2013.79
15. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Чикунова Б.З. Репродуктивные расстройства у женщин с целиакией. Эффект этиотропной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(3):12-18 [Bykova SV, Sabelnikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiotropic therapy. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2011;(3):12-18 (In Russ.)].
16. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Velosri JJ, Miller RS, Kastenber D, DiMariano AJ. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):236-240.
17. Tavakkoli A, DiGiacomo D, Green PH, Lebwohl B. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:515-519. doi: 10.1097/MCG.0b013e318266f81b
18. Албулова Е.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И. Минеральная плотность костной ткани у больных целиакией и лечение заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(3):25-30 [Albulova EA, Drozdov VN, Parfenov AI. Bone mineral density in patients with celiac disease and medical treatment of the disorder. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2011;(3):25-30 (In Russ.)].
19. Krupa-Kozak U, Swiatecka D, Baczek N, Brzoska MM. Inulin and fructooligo-saccharide affect in vitro calcium uptake and absorption from calcium-enriched gluten-free bread. *Food Funct*. 2016;7(4):1950-8. doi: 10.1039/cbfo00140h/
20. Krupa-Kozak U, Markiewicz LH, Lamparski G, Juskiewicz J. Administration of inulin-supplemented gluten-free diet modified calcium absorption and caecal microbiota in rats in calcium-dependent manner. *Nutrients*. 2017;9(7):piiE702. pii: E702. doi: 10.3390/nu9070702
21. Singh P, Garber JJ. Implementation and adherence to osteoporosis screening guidelines among coeliac disease patients. *Dig Liver Dis*. 2016;48:1451-1456. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.121
22. Liu W, Yang LH, Kong XC, An LK, Wang R. Meta-analysis of osteoporosis: Fracture risks, medication and treatment. *Minerva Med*. 2015;106:203-214.

Поступила 21.05.2018

Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете

В.В. КЛИМОНТОВ, А.И. КОРБУТ

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Аннотация

Экскреция альбумина с мочой (ЭАМ) широко используется в клинической практике как индикатор диабетического поражения почек. Согласно классической концепции естественного течения диабетической нефропатии, увеличение ЭАМ обычно предшествует снижению функции почек. Вместе с тем растущий объем данных указывает на высокую распространенность нормоальбуминурической хронической болезни почек (НА-ХБП), особенно среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Увеличение распространенности НА-ХБП может быть связано с повышением эффективности сахароснижающей, гипотензивной и липидснижающей терапии, широким использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, отказом от курения. Показано, что НА-ХБП чаще выявляется среди женщин и ассоциирована с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Изменения в почках больных с НА-ХБП в большей степени гетерогенны в сравнении с пациентами с повышенной альбуминурией, при этом интерстициальные изменения и артериолосклероз могут быть основной морфологической находкой в отсутствие признаков гломерулопатии. Прогностическое значение НА-ХБП нуждается в уточнении. Показано, что НА-ХБП увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных СД. Практически важен поиск альтернативных диагностических маркеров, способных выявлять поражение почек в отсутствие альбуминурии. Исследование мочевой экскреции маркеров канальцевого повреждения и интерстициального фиброза, а также протеомные подходы рассматриваются как перспективные диагностические и прогностические опции при НА-ХБП. Изучение патогенеза, патоморфологии, клинического течения НА-ХБП у больных СД2, разработка подходов к ранней диагностике и лечению данного осложнения – задачи для будущих исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes

V.V. KLIMONTOV, A.I. KORBUT

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Urinary albumin excretion (UAE) is widely used in clinical practice as indicator of diabetic kidney disease. According to the classical concept of the natural course of diabetic nephropathy, an increase in UAE usually precedes a decline in renal function. Meanwhile, a growing body of evidences indicates a high prevalence of normoalbuminuric chronic kidney disease (NA-CKD) in diabetic subjects, especially among patients with type 2 diabetes. An increase in NA-CKD prevalence can be results of improved glucose, blood pressure, and lipid control, widespread use of renin-angiotensin system blockers, and smoking cessation. It was shown that NA-CKD is more prevalent among women and is associated with arterial hypertension and coronary artery disease. The renal structure in subjects with NA-CKD is more heterogeneous when compared to patients with increased albuminuria, wherein interstitial changes and arteriolosclerosis could be the principal morphological findings, while signs of glomerulopathy may be absent. The prognostic value of NA-CKD needs to be clarified. It was shown that NA-CKD increases the risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death in patients with diabetes. The search for alternative diagnostic markers for detecting of diabetic kidney disease in the absence of albuminuria, is of practical importance. The evaluations of the markers of tubular damage and interstitial fibrosis, as well as proteomic approaches, are considered as perspective diagnostic and prognostic options in NA-CKD. The study of pathogenesis, pathology, clinical course of NA-CKD in diabetic patients, as well as the development of more specific diagnostic and treatment options is a challenge for future research.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, albuminuria, glomerular filtration rate.

АГ – артериальная гипертензия
ДН – диабетическая нефропатия
НА-ХБП – нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек
СД – сахарный диабет
СД1 – сахарный диабет 1-го типа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ХБП – хроническая болезнь почек
ЭАМ – экскреция альбумина с мочой
HbA1c – гликированный гемоглобин A1c
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор
MIP-1α – макрофагальный воспалительный протеин-1α
TGF-β – трансформирующий фактор роста-β

Согласно классическим представлениям о клиническом течении диабетической нефропатии (ДН), увеличение экскреции альбумина с мочой (ЭАМ) предшествует снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В этой парадигме появление микроальбуминурии рассматривается как эквивалент ранней стадии ДН, на которой возможно затормозить прогрессирование поражения почек и даже подвергнуть его обратному развитию [1, 2]. Вместе с тем данные, накапливающиеся в последние годы, указывают на изменение течения ДН, при котором перестает соблюдаться клас-

сическая схема «увеличение альбуминурии → снижение СКФ» [3]. Это проявляется увеличением числа больных с нормоальбуминурической хронической болезнью почек (НА-ХБП)¹ среди больных сахарным диабетом (СД). Данная тенденция прослеживается, прежде всего, среди больных СД 2-го типа (СД2) [4].

¹ В англоязычной литературе чаще используется термин «неальбуминурическая хроническая болезнь почек» (non-albuminuric chronic kidney disease).

В данном обзоре мы обобщили данные об эпидемиологии, патоморфологии, патогенезе, клинической картине и диагностике НА-ХБП у больных СД. Поиск источников проведен по базам данных Pubmed/Medline, Web of Science, E-library.

Эпидемиология

Современные особенности течения ДН фиксируют эпидемиологические исследования. Проведенное в США исследование динамики проявлений ХБП NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys), включавшее 6521 взрослого больного СД, показало снижение распространенности повышенной ЭАМ с 20,8 до 15,6% [отношение шансов (ОШ) 0,76; $p < 0,001$] в период с 1988–1994 по 2009–2014 гг. При этом доля лиц с СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² увеличилась с 9,2 до 14,1% (ОШ 1,64; $p < 0,001$), а доля лиц с СКФ < 30 мл/мин \times $1,73$ м² возросла в 2,86 раза (ОШ 2,86; $p = 0,004$). Снижение частоты встречаемости повышенной альбуминурии наблюдалось, прежде всего, у больных моложе 65 лет [5]. Сходный тренд зафиксирован при анализе проявлений ХБП у индейцев Пима с СД2 (штат Аризона, США). В первый период исследования (1982–1988) СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² была выявлена у 6,5% из 837 обследованных пациентов. Среди них 9,3% имели нормальное отношение альбумин/креатинин мочи, 7,4% – микроальбуминурию, 83,3% – макроальбуминурию. Во второй период (2001–2006) распространенность сниженной СКФ была сходной (6,6% из 1310 человек), при этом распространенность нормо- и микроальбуминурии среди больных со снижением фильтрации увеличилась до 17,2 и 19,5% соответственно, а распространенность макроальбуминурии уменьшилась до 63,2% [6].

В итальянском мультицентровом исследовании RIACE (The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events), включавшем 15 773 больных СД2, 56,6% пациентов с СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² сохраняли нормоальбуминурию, 30,8% имели микроальбуминурию, 12,6% – макроальбуминурию. Таким образом, нормоальбуминурическая почечная недостаточность оказалась самым частым вариантом ХБП [7]. В британском проспективном исследовании UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) прослежена динамика развития ХБП у 4031 пациента с СД2. В течение 15 лет наблюдения у 1544 (38%) человек развилась альбуминурия и у 1449 (29%) – снижение функции почек, определявшееся как СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² или удвоение креатинина плазмы. У 51% больных ($n = 575$) снижение функции почек возникло без предшествующего повышения альбуминурии [8]. В австралийском исследовании NEFRON, собравшем информацию о 3893 пациентах с СД2, одновременное снижение СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² и повышение соотношения альбумин/креатинин мочи зафиксировано у 10,4% больных, при этом изолированное снижение СКФ имело место у 23,1% обследованных, а повышение альбуминурии – у 34,6% [9]. В проведенном в Японии исследовании Н. Ито и соавт., включавшем 1197 больных СД2, у 32% ($n = 223$) пациентов с нормоальбуминурией выявлена ХБП 3–4-й стадии [10].

Сочетание сниженной СКФ и нормоальбуминурии фиксируется и у больных СД 1-го типа (СД1), хотя и с меньшей частотой. В наблюдательной фазе американского ис-

следования контроля и осложнений СД DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 23,6% пациентов (21 из 89) с расчетной СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м² имели нормальную ЭАМ [11]. В финском исследовании ДН FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study; 3809 больных) НА-ХБП (СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м²) была выявлена у 78 (2%) больных СД1. При этом из 502 больных с ХБП 78 (16%) не имели повышения альбуминурии [12]. В проведенном в Италии исследовании G. Renno и соавт., включавшем 777 больных СД1, нормоальбуминурический вариант ХБП (СКФ < 60 мл/мин \times $1,73$ м²) встречался чаще, чем вариант с повышением альбуминурии (17 из 29 пациентов, 58,9%) [13].

Патоморфология и патогенез

В настоящее время очень мало известно о том, какие механизмы лежат в основе развития того или иного варианта течения ХБП. Высказывается мнение, что альбуминурический вариант – это проявление микроангиопатии, тогда как нормоальбуминурический вариант – следствие поражения крупных сосудов или же перенесенных (в том числе и не распознанных) эпизодов острого почечного повреждения [2, 14].

Различия в проявлениях диабетического поражения почек определяются на морфологическом уровне. Повышение ЭАМ у больных СД1 связано с утолщением гломерулярной базальной мембраны, аккумуляцией мезангиального матрикса и выраженностью подоцитопатии [15], в то время как снижение функции почек зависит от фиброза клубочков и интерстиция [16]. Показано, что больные СД1 с нормоальбуминурией и СКФ < 90 мл/мин \times $1,73$ м² имеют более выраженные гломерулярные изменения в виде утолщения базальной мембраны и аккумуляции мезангиального матрикса, в сравнении с пациентами с нормоальбуминурией и сохранной фильтрационной функцией [17].

Повышение альбуминурии у больных СД2 также связано с утолщением базальных мембран, экспансией мезангия клубочков и повреждением подоцитов [18, 19]. Вместе с тем у больных СД2 выявляются более гетерогенные, чем при СД1, изменения в почках, при этом тубулоинтерстициальные изменения (атрофия канальцевого эпителия, удвоение и редупликация тубулярной базальной мембраны, интерстициальный фиброз), артериолосклероз и глобальный фиброз отдельных клубочков могут преобладать над типичными проявлениями гломерулопатии [16]. Показано, что в почках больных СД2 с нормоальбуминурическим вариантом ХБП чаще, чем при варианте с повышенной ЭАМ, присутствуют интерстициальные изменения и артериолосклероз, а признаки гломерулопатии могут отсутствовать. У больных с микро- и макроальбуминурией, как правило, выявляются типичные изменения в клубочках [20].

Среди возможных причин снижения распространенности повышенной альбуминурии у больных СД обсуждают прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, повышение эффективности сахароснижающей, гипотензивной и липидснижающей терапии, отказ от курения [2, 6, 21]. В последние годы в клиническую практику вошли новые

Сведения об авторах:

Корбут Антон Иванович – м.н.с. лаб. эндокринологии; ORCID: 0000-0003-3502-5892

Контактная информация:

Климонт Вадим Валерьевич – д.м.н., проф., зам. руководителя филиала по научной работе, зав. лаб. эндокринологии; тел.: +7(383)335-96-33; e-mail: klimontov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5407-8722

сахароснижающие препараты, оказывающие отчетливое антиальбуминурическое действие. В частности, снижение альбуминурии зафиксировано на фоне приема ингибиторов дипептидил-пептидазы 4-го типа [22], блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [23]. Учитывая все более широкое применение этих препаратов, в будущем можно ожидать дальнейшего нарастания числа больных СД с НА-ХБП.

Клиническая характеристика

В ряде исследований описана клиническая феноменология альбуминурического и неальбуминурического вариантов ХБП у больных СД. В исследовании RIACE НА-ХБП чаще выявлялась среди женщин с СД2 и была ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего с ишемической болезнью сердца [7]. Показано, что среди больных СД2 с СКФ <30 мл/мин \times $1,73$ м² нормоальбуминурию чаще сохраняют женщины и некурящие лица. Лица с ХБП и нормоальбуминурией, в сравнении с пациентами с ХБП и повышенной ЭАМ, имеют меньший уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) [24]. Проведенное в Швеции пятилетнее проспективное исследование показало, что факторами риска развития НА-ХБП у больных СД2 являются женский пол и уровень креатинина, в то время как мужской пол, плохой контроль гликемии (высокий HbA1c), низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и курение независимо ассоциированы с увеличением альбуминурии [25].

У больных СД1 наличие альбуминурии было ассоциировано с длительностью СД, уровнем HbA1c, концентрацией фибриногена и наличием артериальной гипертензии (АГ), в то время как НА-ХБП показала связь только с возрастом и АГ [13]. В исследовании FinnDiane НА-ХБП у больных СД1 чаще выявлялась у женщин и была ассоциирована с большим возрастом, длительностью СД, наличием ретинопатии (лазерной коагуляцией в анамнезе), сердечно-сосудистой патологией и количеством применяемых антигипертензивных препаратов [12].

Можно предполагать, что НА-ХБП является более благоприятным вариантом по сравнению с ХБП, протекающей с альбуминурией. В уже цитированном исследовании FinnDiane наличие НА-ХБП у больных СД1 достоверно не повышало риск развития терминальной почечной недостаточности. В течение 13-летнего наблюдения терминальная ХБП возникла у 0,3% больных с исходно нормальной ЭАМ и СКФ, у 1,3% участников с НА-ХБП, у 13,9% пациентов с изолированной альбуминурией и у 63% больных с сочетанием повышенной альбуминурии и сниженной СКФ ($p<0,001$). Вместе с тем НА-ХБП увеличивала риск сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность. В сравнении с пациентами с нормальными показателями ЭАМ и СКФ, риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с НА-ХБП был повышен в 2 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–3,5], а смертность от любых причин – в 2,4 раза (95% ДИ 1,4 – 3,9). При сочетании сниженной СКФ и повышенной альбуминурии риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал 3,1 раза (95% ДИ 2,3–4,2), смертность – в 7,6 раза (95% ДИ 6,0–9,7) [12].

Согласно результатам исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation study; 10 640 больных, средняя длительность наблюдения 4,3 года), повышение альбуминурии и снижение СКФ у больных СД2 являются независимыми друг от друга факторами риска нефатального инфаркта и инсульта, а также смерти от сердечно-сосудистых причин.

Как альбуминурия, так и СКФ оказались предикторами прогрессирования патологии почек (оценивалось как удвоение уровня креатинина с превышением 200 мкмоль/л, начало лечения гемодиализом или выполнение трансплантации почки, смерть от почечной недостаточности). Линейная связь между ЭАМ и сердечно-сосудистыми осложнениями прослеживалась даже в пределах диапазона нормоальбуминурии. Сочетание макроальбуминурии и сниженной СКФ оказалось наиболее неблагоприятным прогностическим признаком. У больных с отношением альбумин/креатинин мочи >300 мг/г и СКФ <60 мл/мин \times $1,73$ м² риск сердечно-сосудистых осложнений был повышен в 3,2 раза (95% ДИ 2,2–4,7), риск смерти от сердечно-сосудистых причин – в 5,9 раза (95% ДИ 3,5–10,2), риск прогрессирования патологии почек – в 22,2 раза (95% ДИ 7,6–64,7) в сравнении с пациентами с нормальными ЭАМ и СКФ [26].

Данные наблюдения (в среднем на протяжении 5,7 года) за 66 065 пациентами с СД2, включенными в шведский национальный регистр СД, подтверждают роль альбуминурии и СКФ как независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии. У больных с НА-ХБП снижение функции почек оказалось предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин. Исследование выявило различия в структуре факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с нормальной и повышенной ЭАМ. Качество контроля гликемии (уровень HbA1c), курение и гиперлипидемия являлись факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с повышенной альбуминурией, в то время как у больных с НА-ХБП риск осложнений зависел от артериального давления и не был связан с качеством контроля гликемии [27].

Диагностика и мониторинг

Практически важен вопрос о диагностических маркерах, способных выявлять поражение почек в отсутствие альбуминурии. Следует помнить, что «занижение» значений СКФ при расчете по эндогенному креатинину, особенно при использовании формулы MDRD, может вести к гипердиагностике ХБП у больных с нормоальбуминурией [28, 29]. Дополнительным индикатором фильтрационной функции, приемлемым для клинической практики, является цистатин С. Эксперты KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) рекомендуют использовать цистатин С как дополнительный к креатинину способ определения фильтрационной функции почек [30]. Показано, что измерение уровня цистатина С в сыворотке крови с расчетом СКФ по двум параметрам (креатинину и цистатину С) повышает точность диагностики ХБП у больных СД [28, 31].

С учетом данных морфологических исследований, маркеры канальцевого повреждения и интерстициального фиброза могут оказаться полезными в диагностике НА-ХБП. В качестве перспективных маркеров рассматриваются липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), хитиназа-3-подобный белок, плазменный росто-вой дифференцирующий фактор 15, N-ацетилглюкозаминидаза и другие молекулы [32–34]. Ранние этапы фиброобразования почек у больных СД отражает моче-вая экскреция коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [35]. По мере снижения фильтрационной функции почек в плазме крови больных СД увеличивается уровень медиаторов фиброза и воспаления, в числе которых TGF- β , моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), интерлейкин-6 [36], макрофагальный колоние-стимулирующий фак-

тор (M-CSF), макрофагальный воспалительный протеин 1 α (MIP-1 α) [37]. Заметим, что диагностическое значение указанных биомаркеров ограничивает их низкая специфичность по отношению к патологии почек.

Увеличение альбуминурии является доказанным предиктором снижения функции почек и развития терминальной почечной недостаточности у больных с ХБП [38]. Продолжается поиск маркеров, способных прогнозировать снижение СКФ в отсутствие альбуминурии. В последние годы изучается возможность использования «омиксных» технологий и системно-биологических подходов для мониторинга и прогнозирования течения ДН. Показано, что панель белков плазмы крови, созданная на основе анализа «больших данных» и включающая хитиназа-3-подобный протеин 1, гормон роста 1, фактор роста гепатоцитов, матриксные металлопротеазы 2, 7, 8 и 3, тирозинкиназу, рецептор ФНО- α , может использоваться для прогнозирования снижения СКФ у больных СД2 [39]. Исследование спектра экскретируемых с мочой белков (протеома мочи) также рассматривается как перспективный метод прогноза ДН [28, 40]. Анализ информации по спектру белков мочи 2672 больных с ХБП (включая 2044 больных СД) в базе данных Human Urinary Proteome показал преимущества протеома мочи перед альбуминурией как предиктора снижения функции почек у больных с исходной СКФ >70 мл/мин \times 1,73 м². Напротив, у больных с более выраженной ХБП (СКФ <50 мл/мин \times 1,73 м²) альбуминурия оказалась более надежным прогностическим признаком снижения фильтрации [41]. Новые возможности в диагностике ДН открывают исследования мочевой экскреции микроРНК [42, 43]. Значимость указанных индикаторов как возможных диагностических маркеров и предикторов прогрессирования НА-ХБП требует дальнейшего изучения.

Перспективы изучения

Принятие факта НА-ХБП как распространенного варианта поражения почек при СД ставит перед исследователями и врачами целый ряд важных вопросов. Прежде всего, это вопрос о клинической идентичности (гетерогенности) данного варианта ХБП. Очевидно, что снижение СКФ на фоне нормоальбуминурии могут иметь: а) пациенты,

у которых повышенная ЭАМ имела в прошлом, но исчезла, например, на фоне интенсификации лечения; б) пациенты, у которых повышение ЭАМ «запаздывает» по сравнению со снижением СКФ и, следовательно, разовьется в дальнейшем; в) пациенты, у которых нормоальбуминурия будет сохраняться, несмотря на прогрессирующее снижение функции почек.

Требует дальнейшего изучения вопрос о конкордантности разных вариантов течения ДН с другими сосудистыми осложнениями СД и коморбидными состояниями. Остается актуальным изучение молекулярных аспектов патогенеза, факторов риска и естественной эволюции НА-ХБП.

В настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации по особенностям ведения больных СД с НА-ХБП. Пациенты с низкой СКФ и нормоальбуминурией обычно исключаются из клинических исследований лекарственных препаратов – нефропротекторов. Клиническую гетерогенность ХБП при СД целесообразно учитывать при планировании клинических исследований и интерпретации их результатов.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о смене клинической парадигмы (патоморфозе) ХБП у больных СД. В настоящее время НА-ХБП, характеризующаяся снижением СКФ при отсутствии повышения альбуминурии, стала распространенным вариантом течения диабетического поражения почек. Наиболее часто НА-ХБП встречается у больных СД2, особенно среди женщин. Морфологически данный вариант характеризуется гетерогенностью изменений в почках, у части больных тубулоинтерстициальные изменения и поражения крупных сосудов преобладают над изменениями в клубочках. Наличие НА-ХБП у больных СД увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин. Изучение особенностей патогенеза, патоморфологии, клинических характеристик НА-ХБП у больных СД, разработка подходов к ранней диагностике и лечению данного осложнения – задачи для будущих исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;65(1):45-49 [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012;65(1):45-49 (In Russ.)].
- Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):267-272. doi: 10.1053/j.ackd.2014.03.007
- Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, Xiao L, Sun L. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med*. 2017; in press. doi: 10.1007/s11684-017-0542-7
- Porrini E, Ruggerenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, Hojs R, Abbate M, de Vries AP; ERA-EDTA Diabetes Working Group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382-391. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00094-7
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-610. doi: 10.1001/jama.2016.10924
- Pavkov ME, Mason CC, Bennett PH, Curtis JM, Knowler WC, Nelson RG. Change in the distribution of albuminuria according to estimated glomerular filtration rate in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1845-1850. doi: 10.2337/dc08-2325
- Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29(9):1802-1809. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55(6):1832-1839. doi: 10.2337/db05-1620
- Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust*. 2006;185(3):140-144.
- Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, Antoku S, Abe M, Mifune M, Togane M. High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1161-1167. doi: 10.1093/ndt/gfp579
- Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1536-1543. doi: 10.2337/dc09-1098
- Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, Hägg S, Masar R, Saraheimo M, Tolonen N, Wadén J, Groop PH, Forsblom CM; FinnDiane Study

- Group. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2128-2133. doi: 10.2337/dc15-0641
13. Penno G, Russo E, Garofolo M, Daniele G, Lucchesi D, Giusti L, Sancho Bornes V, Bianchi C, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2017;60(6):1102-1113. doi: 10.1007/s00125-017-4251-1
 14. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):905-915. doi: 10.1007/s00592-014-0650-7
 15. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П., Братова Н.П. Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2007;53(5):3-8 [Bondar IA, Klimontov VV, Nadeev AP, Bgatova NP. Early renal changes in type 1 diabetes. *Problemy Endokrinologii*. 2007;53(5):3-8 (In Russ.)].
 16. Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia*. 2008;51(8):1347-1355. doi: 10.1007/s00125-008-1051-7
 17. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. 2003;52(4):1036-1040. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1036
 18. Dalla Vestra M, Masiero M, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(4):1031-1035. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1031
 19. Weil EJ, Lemley KV, Mason CC, Yee B, Jones LI, Blouch K, Lovato T, Richardson M, Myers BD, Nelson RG. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012;82(9):1010-1017. doi: 10.1038/ki.2012.234
 20. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, Panagiotopoulos S, McNeil K, Baker ST, Fioretto P, Macisaac RJ. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-3626. doi: 10.2337/dc12-2572
 21. Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(2):417-426. doi: 10.1038/ki.2014.206
 22. Корбут А.И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):53-63 [Korbut AI, Klimontov VV. Incretin-based therapy: renal effects. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):53-63 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM7727
 23. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):75-84 [Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):75-84 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8005
 24. Boronat M, García-Cantón C, Quevedo V, et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2014;36(2):166-170. doi: 10.3109/0886022X.2013.835266
 25. Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, Hadimeri H, Svensson MK. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes – the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1236-1243. doi: 10.1093/ndt/gfq535
 26. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-1821. doi: 10.1681/ASN.2008121270
 27. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(6):520-529. doi: 10.1177/1479164113500798
 28. Lin CH, Chang YC, Chuang LM. Early detection of diabetic kidney disease: Present limitations and future perspectives. *World J Diabetes*. 2016;7(14):290-301. doi: 10.4239/wjcd.v7.i14.290
 29. Rigalleau V, Blanco L, Alexandre L, Pupier E, Lasseur C, Barthe N, Combe C. Normoalbuminuric chronic kidney disease in type 1 diabetes: is it real and is it serious? *Diabetologia*. 2017; in press. doi: 10.1007/s00125-017-4378-0
 30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
 31. Климонтов В.В., Еременко Н.В., Мякина Н.Е., Фазуллина О.Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(1):87-93 [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):87-93 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2015187-93
 32. Lacquaniti A, Donato V, Pintauro B, Di Vieste G, Chirico V, Buemi A, Di Benedetto A, Arena A, Buemi M. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol*. 2013;50(6):935-942. doi: 10.1007/s00592-013-0485-7
 33. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(2). doi: 10.1002/dmrr.2841
 34. Bouvet BR, Paparella CV, Arriaga SM, Monje AL, Amarilla AM, Almará AM. Evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(8):798-801. doi: 10.1590/0004-2730000003010
 35. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Парфентьева Е.М., Романов В.В., Надеев А.П. Экскреция с мочой фиброгенных и антифиброгенных факторов роста у больных сахарным диабетом 1-го типа: взаимосвязь с диабетической нефропатией. *Терапевтический архив*. 2012;84(6):36-40 [Bondar IA, Klimontov VV, Parfentjeva EM, Romanov VV, Nadeev AP. Urinary excretion of profibrotic and antifibrotic growth factors in type 1 diabetic patients: the relation with diabetic nephropathy. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2012;84(6):36-40 (In Russ.)].
 36. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Клефтортова И.И., Ситкин И.И., Ильин А.В., Арбузова М.И., Гончаров Н.П., Капия Г.В., Александров А.А., Кухаренко С.С., Шестакова М.В., Дедов И.И. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):134-141 [Shamkhalova MS, Kurumova KO, Klefortova II, Sitkin II, Il'in AV, Arbuzova MI, Goncharov NP, Katsiya GV, Aleksandrov AA, Kukharensko SS, Shestakova MV, Dedov II. Factors promoting development of renal tubulointerstitial lesions in patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):134-141 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5502
 37. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мякина Н.Е., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., Романов В.В. Повышенная концентрация воспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):45-49 [Konenkov VI, Klimontov VV, Myakina NE, Tyan NV, Fazullina ON, Romanov VV. Increased serum concentrations of inflammatory cytokines in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2015;87(6):45-49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587645-49
 38. Carrero JJ, Grams ME, Sang Y, Ärnlöv J, Gasparini A, Matsushita K, Qureshi AR, Evans M, Barany P, Lindholm B, Ballew SH, Levey AS, Gansevoort RT, Elinder CG, Coresh J. Albuminuria changes are associated with subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *Kidney Int*. 2017;91(1):244-251. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.037
 39. Mayer G, Heerspink HJ, Aschauer C, Heinzel A, Heinze G, Kainz A, Sunzenauer J, Perco P, de Zeeuw D, Rossing P, Pena M, Oberbauer R; SYSDID Consortium. Systems Biology-Derived Biomarkers to Predict Progression of Renal Function Decline in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(3):391-397. doi: 10.2337/dc16-2202
 40. Zürlig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE, Panagiotopoulos S, Persson F, Rossing P. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2012;61(12):3304-3313. doi: 10.2337/db12-0348
 41. Pontillo C, Jacobs L, Staessen JA, Schanstra JP, Rossing P, Heerspink HJ, Siwy J, Mullen W, Vlahou A, Mischak H, Vanholder R, Zürlig P, Jankowski J. A urinary proteome-based classifier for the early detection of decline in glomerular filtration. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; in press. doi: 10.1093/ndt/gfw239
 42. Argyropoulos C, Wang K, McClarty S, Huang D, Bernardo J, Ellis D, Orchard T, Galas D, Johnson J. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(1):e54662. doi: 10.1371/journal.pone.0054662
 43. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42-50 [Kamyshova E, Bobkova I, Kutyryna I. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):42-50 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8237

Поступила 13.06.2018

Почечные исходы бариатрических операций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

И.И. ЛАРИНА, А.С. СЕВЕРИНА, М.Ш. ШАМХАЛОВА, М.В. ШЕСТАКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведен обзор литературы, посвященной проблеме влияния бариатрических операций на течение диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа после достижения хирургически индуцированной ремиссии. Показаны положительные аспекты радикальной лечебной тактики, такие как снижение уровня креатинина, уменьшение альбуминурии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, нормализация гликемии и артериального давления, прямое влияние «инкретинового эффекта» на почки. Представлены описания предполагаемых на настоящий момент патогенетических механизмов, участвующих в достижении наблюдаемого улучшения микрососудистых осложнений диабета, а именно – диабетической болезни почек.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, осложнения, морбидное ожирение, бариатрические операции, хроническая болезнь почек, глюкагоноподобный пептид 1-го типа, рецептор(ы) глюкагоноподобного пептида-1, инкретины.

Renal experiences of bariatric surgery in patients with type 2 diabetes mellitus

I.I. LARINA, A.S. SEVERINA, M.S. SHAMKHALOVA, M.V. SHESTAKOVA

National Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review addresses the questions of the literature devoted to the problem of the influence of bariatric surgery on the course of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus type 2 after achieving a surgically induced remission. This approach was shown to have positive aspects, such as decrease in creatinine, decrease in albuminuria, an increase in GFR, normalization of glycemia and blood pressure, "incretin effect"'s influence on the kidneys. Descriptions of the currently expected pathogenetic mechanisms involved in achieving the observed improvement in microvascular complications of diabetes, namely diabetic kidney disease, are also described in details.

Keywords: diabetes mellitus type 2, complications, morbid obesity, bariatric surgery, chronic kidney disease, glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-1 receptor, incretins.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКС – альбумин-креатининовое соотношение
БПШ – билиопанкреатическое шунтирование
ГИП – гастроинтестинальный пептид
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНС – симпатическая нервная система
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СЭА – скорость экскреции альбумина

ТПН – терминальная почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ИДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа
AGB – регулируемое бандажирование желудка (Adjustable Gastric Banding)
CCL – хемокин-лиганд
MCP – моноцитарный хемоаттрактантный протеин
MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов
NHE – натрий-протонный антипортер
PKA – протеинкиназа А
RYGB – гастроэнттероанастомоз по Ру (Roux-en-Y gastric bypass)
VG – вертикальная резекция желудка (Vertical Gastrectomy)
VSG – вертикальная рукавная гастропластика, или слив-резекция

Ожирение становится большой проблемой для национальных систем здравоохранения в ряду неинфекционных заболеваний, ассоциированных со значительными обременениями для общества. Наряду с сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертензией (АГ) ассоциированное с ними ожирение стоит в ряду значимых факторов риска почечной дисфункции и даже терминальной почечной недостаточности (ТПН). В общей популяции ожирение приводит к почечной дисфункции и повышенному риску развития хронической болезни почек (ХБП). Возможные механизмы развития почечной патологии при ожирении включают гемодинамические, метаболические, провоспалительные, гормональные изменения независимо от СД и АГ (рис. 1).

Висцеральное ожирение с последующей компрессией почек приводит к повышенной реабсорбции натрия в петле Генле и снижению его доставки к *macula densa*, что через

тубулогломерулярную обратную связь определяет снижение резистентности афферентной артериолы, усиление почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), секреции ренина. Повышенная СКФ стремится к восстановлению баланса натрия, однако этот компенсаторный механизм ведет к повышению напряжения гломерулярной стенки и гломерулярной гипертрофии с последующим гломерулосклерозом и, в конечном счете, утрате нефронов.

Число нефронов вполне определено при рождении (у здоровых – от 230 тыс. до 1,8 млн), и отдельный нефрон при повышении массы тела может увеличиться соответственно метаболическим запросам. Следуя этой логике, индивидуумы с малой массой тела при рождении (с относительной олигонефронией) должны быть подвержены наибольшему риску гломерулярной гипертрофии при ожирении. В этом отношении пренатальные факторы питания

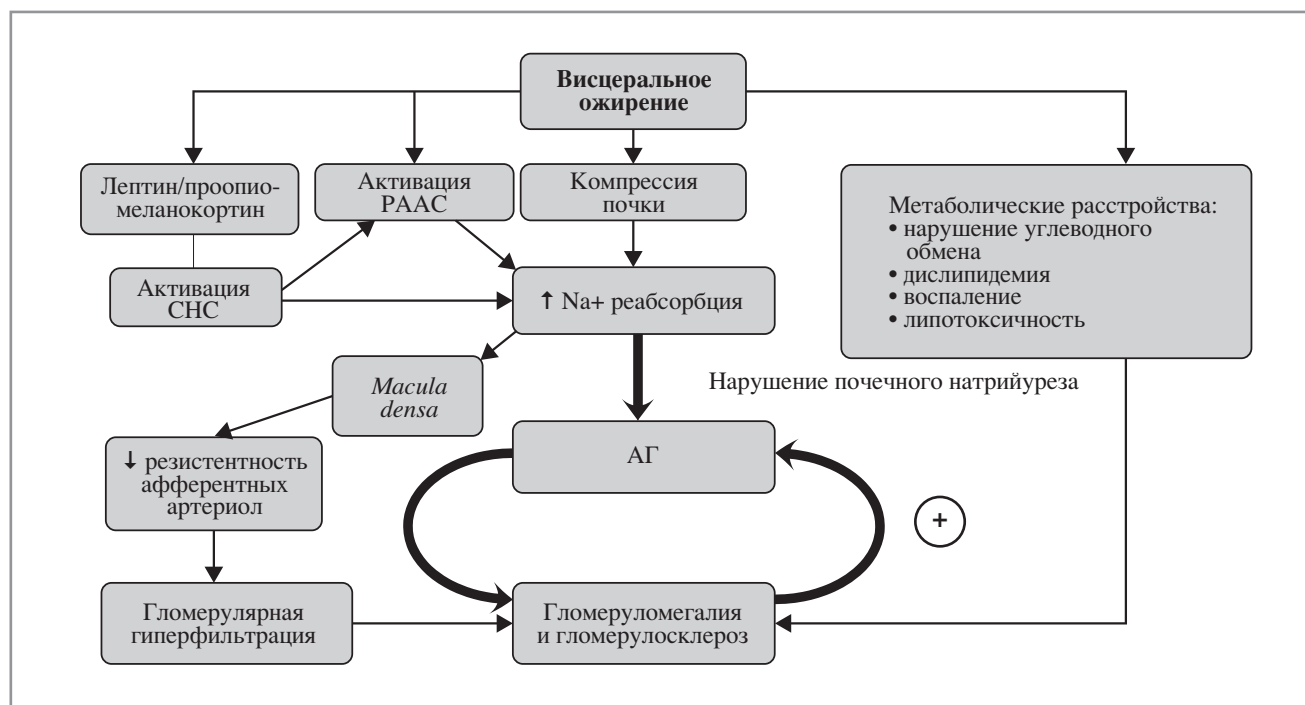


Рис. 1. Возможные механизмы развития почечной патологии при ожирении. Адаптировано из [1].

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС – симпатическая нервная система.

и малая масса тела при рождении определяют многие риски развития почечной патологии [2–5].

У людей с ожирением часто развивается протеинурия нефротического уровня вследствие прогрессивного снижения почечной функции даже в отсутствие диабета или выраженной гипертензии. Наиболее частый тип ренальных повреждений, обнаруживаемых при биопсии почки у лиц с ожирением, – фокальный или сегментальный гломерулосклероз и гломеруломегалия. Обзор 6818 биопсий почек показал, что частота гломерулопатии при ожирении, определяемой как комбинация фокального гломерулосклероза и гломеруломегалии, в период с 1990 по 2000 г. выросла в десять раз, совпадая с резким повышением распространенности ожирения в этот период [6].

Почечная дисфункция, индуцированная ожирением, в ближайшее время станет большой проблемой, прежде всего, из-за роста численности таких пациентов. Поэтому мероприятия, направленные на снижение массы тела (терапевтические, хирургические), необходимы для контроля артериального давления (АД), профилактики диабета и почечной патологии.

Практика показывает, что пациентам с ожирением и СД 2-го типа (СД2) труднее снизить массу тела и добиться компенсации углеводного обмена [7–9]. В исследовании LookAHEAD в группе активного изменения образа жизни наблюдалось снижение массы тела на 8,6% за 1 год наблюдения, однако по окончании исследования

(через 9,6 года) пациенты повторно набрали вес [8–10]. Несмотря на отсутствие определенных данных о положительном влиянии интенсивного вмешательства по изменению образа жизни на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в отношении почечной патологии для группы вмешательства по сравнению с группой контроля выявлено снижение риска развития ХБП на 31%, а также более низкие показатели альбуминурии, удвоения показателей креатинина сыворотки, снижения СКФ <45 мл/мин/1,73 м² [8–11].

В условиях инсулинорезистентности мышцы и печень пациентов с СД2 не утилизируют глюкозу в необходимом количестве, гиперинсулинемия инициирует синтез и депонирование триглицеридов и подавление липолиза в адипоцитах. С другой стороны, метаболические изменения, сопровождающие снижение массы тела, приводят к повышению уровней орексигенных гормонов, увеличивающих аппетит, и изменению стиля пищевого поведения [8, 12].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований показывают, что даже суммарный результат от изменения образа жизни (диета и физические нагрузки) и медикаментозного лечения по своей эффективности в лечении ожирения уступает результатам бариатрической хирургии [9, 13]. Примечательны в этом отношении результаты, свидетельствующие об улучшении показателей почечной функции после проведенных операций. Механизмы влияния успешных бариатрических операций на почечную функцию частично определены и включают снижение симпатической активности и реабсорбции натрия. Потенциальные почечно-негативные эффекты бариатрических операций (особенно гастроэнтероанастомоза по Ру – Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) – мальабсорбция и гипероксалатурия [14].

Сведения об авторах:

Шестакова Марина Владимировна – академик РАН, д.м.н., проф., зам. директора НМИЦ эндокринологии по научной работе, директор Института диабета

Шамхалова Минара Шамхаловна – д.м.н., зав. отд-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

Северина Анастасия Сергеевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

Контактная информация:

Ларина Ирина Игоревна – н.с. отд-ния диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации; e-mail: irina.larina1993@mail.ru

Бариатрическая хирургия

В мае 2016 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation), Американская ассоциация диабетологов (American Diabetes Association) официально одобрили бариатрическую хирургию как полноценный метод лечения СД2, приводящий к ремиссии заболевания наравне с сахароснижающими препаратами и инсулином [15, 16].

Традиционно все бариатрические операции в зависимости от их влияния на анатомию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) разделены на три группы: рестриктивные [вертикальная рукавная гастропластика, или слив-резекция (VSG), регулируемое бандажирование желудка (adjustable gastric banding – AGB), гастропликация и др.], шунтирующие и комбинированные [гастрошунтирование (GB, в том числе RYGB), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), SADI-шунтирование]. Стоит отметить, что за прошедшие несколько лет достигнуто лучшее понимание метаболических изменений, происходящих в организме человека после бариатрических операций. Поэтому данная классификация хирургических вмешательств, согласно клиническим рекомендациям по бариатрии, в настоящее время не отражает весь уровень знаний о метаболических эффектах операций [17–21].

Классически основу раннего метаболического эффекта при применении рестриктивных методов составляет форсированный переход на низкокалорийную диету, а при вертикальной гастропластике – дополнительное подавление аппетита вследствие удаления гастрин-продуцирующей зоны желудка. Эффекты, обусловленные снижением массы тела, в том числе за счет висцеральных жировых депо, развиваются с течением времени.

Шунтирующая и комбинированная техника, кроме ограничения объема желудка, позволяет сформировать условия искусственной мальабсорбции за счет избирательного исключения отделов ЖКТ из процесса пищеварения [19, 20, 22].

RYGB, AGB и VSG выполняются наиболее часто, поскольку позволяют достичь снижения массы тела на 20–35% от исходной [12, 23, 24]. Однако БПШ и шунтирование SADI считаются более эффективными в отношении достижения ремиссии СД2.

Регулируемое бандажирование желудка (AGB) предусматривает разделение желудка на две части по типу «песочных часов» посредством специальных регулируемых манжет, позволяющих варьировать диаметр соустья между частями желудка и, следовательно, снижение массы тела [4, 20, 22].

Эффективность данного типа операции в отношении достижения ремиссии СД2 впервые продемонстрирована в двухлетнем рандомизированном контролируемом исследовании J.B. Dixon и соавт. в 2008 г. [4, 25].

Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка (VG) – удаление большей части желудка, расположенной в зоне большой кривизны, с сохранением кардиального сфинктера и привратника. Изначально данный тип операции предложен в качестве первого этапа RYGB для пациентов с выраженным морбидным ожирением или клинически нестабильных пациентов [13, 26]. В некоторых систематических обзорах и метаанализах сообщалось о достижении ремиссии СД2 в раннем послеоперационном периоде у 70–80% пациентов [4, 24, 26, 27].

Желудочное шунтирование (Gastric Bypass, в том числе RYGB). Цель методики – сформировать обходной путь для прохождения пищевого комка с выключением из пищеварительного процесса большей части желудка, двенадцати-

типтерстной и начального отдела тощей кишки, что и обуславливает мальабсорбтивный компонент. Модификация гастроэнтероанастомоза по Ру (RYGB) – один из наиболее часто применяемых типов данной операции в настоящее время. В проспективном исследовании G. Mingrone и соавт. двухлетней частичной ремиссии после процедуры RYGB достигали до 75% пациентов в сравнении с консервативной схемой лечения, при которой достижения ремиссии не наблюдалось [28, 30]. По данным P.R. Schauer и соавт., достижение уровня гликированного гемоглобина 6% в течение 12 мес после RYGB наблюдалось у 42% в сравнении с 12% пациентов, получающих стандартную терапию [29, 30].

Билиопанкреатическое шунтирование относится к комбинированным операциям и сочетает в себе рестриктивный компонент – уменьшение объема желудка и шунтирующий компонент – реконструкцию тонкой кишки, направленную на уменьшение всасывания компонентов пищи.

Выполняются два типа операций: БПШ (отведение) по Scopinaro и модификация БПШ с выключением двенадцатиперстной кишки по Hess-Maurceau. Модификация Scopinaro сопровождается частым развитием пептических язв, кровотечений, выраженным демпинг-синдромом, в связи с чем в настоящее время применяется редко [5, 20, 22, 25]. Частота достижения ремиссии СД2 после БПШ независимо от типа используемой методики варьирует от 85 до 96% [4].

Стоит отметить, что в настоящее время находит применение более совершенная техника двенадцатиперстно-подвздошного шунтирования с одним анастомозом и рукавной гастрэктомией – SADI (Single Anastomosis Duodeno-Ileal-bypass, или SADI-S, (Single Anastomosis Duodeno-Ileal-bypass + Sleeve), сохраняющая основные патогенетические принципы БПШ при условии нивелирования коморбидных состояний [23, 24, 31].

Результаты исследований по влиянию хирургического лечения ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на течение нефропатии

Эффекты именно бариатрической хирургии в отношении почечной функции, и особенно – ДН, все больше становятся предметом исследований [7, 32]. Следует отметить, что отдельным пациентам с продвинутой стадией ХБП, в том числе диализным пациентам, включенным в лист ожидания трансплантации, предлагается проведение бариатрических операций с целью подготовки к трансплантации почки [33–36].

Большое внимание научного сообщества привлекло проспективное сравнительное нерандомизированное исследование SOS (Swedish Obesity Study), по результатам которого выявлена корреляция бариатрической хирургии как метода коррекции массы тела с большей долей развития ремиссии СД2 и снижением риска развития поздних осложнений. В исследование включены 4047 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 34 кг/м² для мужчин и ≥ 38 кг/м² для женщин. Участников разделили на две группы: группа метаболического контроля, получавшая медикаментозное лечение диабета и ожирения (2037 человек, из них 260 больных СД2), и группа хирургического лечения (2010 человек, в том числе 343 больных СД2). Пациенты обеих групп проходили обследование с одинаковой частотой: за 4 нед до оперативного лечения; через 0,5 года, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 15 лет. Первичной конечной точкой определена общая смертность, в качестве вторичных конечных точек выбраны ремиссия СД2 и осложнения СД. Критериями ремиссии диабета определены: уровень глюкозы в крови ниже 110 мг/дл при полной отмене сахароснижающей терапии [37–40].

В части исследования SOS L.M.S. Carlsson и соавт. [37] ретроспективно изучались 15-летние показатели альбуминурии у 1498 пациентов, подвергшихся бариатрической операции (AGB – 18%, VG – 69% и RYGB – 13%), и 1610 пациентов контрольной группы. Все пациенты исходно не имели альбуминурии. Стоит отметить, что большинство метаболических параметров участников хирургической группы отличались от группы контроля, в том числе они имели более высокий средний ИМТ, а также долю пациентов с факторами риска альбуминурии (СД2, АГ и курение) [37].

В контрольной группе в течение 15 лет наблюдения не отмечалось значительной потери массы тела. Напротив, средняя потеря массы тела в группе бариатрической хирургии составляла 25% через 1 год, затем после частичного набора веса средняя потеря массы тела на сроке 15 лет наблюдения составила 16%. За время наблюдения альбуминурия развилась у 246 участников контрольной группы и у 126 участников в группе бариатрической хирургии, что соответствовало показателям заболеваемости 20,4 и 9,4 на 1000 человеко-лет. Все три типа бариатрических операций связаны со снижением частоты альбуминурии. В сравнении между подгруппами отмечено, что показатели риска для альбуминурии при AGB и VG составляли 1,62, а для подгруппы RYGB – 1,54 [4, 37].

В конечном счете, в ходе длительного наблюдения SOS показано, что бариатрическая хирургия ассоциирована с более низкой частотой развития альбуминурии (>50%) в сравнении с консервативным лечением ожирения при отсутствии альбуминурии до проведения операции. Несмотря на то что с применением методики желудочного шунтирования достигнута наиболее значимая потеря массы тела, профилактический эффект ее в отношении альбуминурии не отличался от результатов рестриктивных методик (AGB, VG), но это следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в цели данного исследования не включалось обнаружение подобных различий [37–40] (рис. 2).

А. Iaconelli и соавт. в течение 10 лет изучали влияние БПШ на экскрецию альбумина с мочой и СКФ у 50 пациентов с СД2 и ожирением в сравнении с консервативной сахароснижающей терапией. Первичная конечная точка исследования – относительное процентное изменение СКФ (отношение разницы между конечными и базовыми значениями по исходной величине Δ , %). Повышенный уровень креатинина в сыворотке наблюдался у 39,3% пациентов в группе консервативной терапии по сравнению с 9% пациентов в группе хирургического лечения. Хотя 14,3% пациентов в контрольной группе (по сравнению с 31,8% пациентов в группе БПШ) имели микроальбуминурию в начале исследования, по прошествии двух лет наблюдения ее частота увеличилась до 28,6%, тогда как в группе бариатрической хирургии частота микроальбуминурии снизилась до 9,1%. В конце наблюдения ни у кого из группы БПШ не выявлено микроальбуминурии, тогда как в контрольной группе ситуация еще больше ухудшилась. В конечном счете у 50% пациентов контрольной группы, исходно не имевших нефропатии, она зарегистрирована в конце наблюдения в сравнении лишь с 9% из группы БПШ [4, 41].

В проспективном исследовании W.K. Fenske и соавт. выявлено положительное влияние бариатрических операций на почечную функцию в раннем (4 нед) и позднем (12 мес) послеоперационных периодах [44]. Пациентам проводилось бандажирование желудка (AGB; $n=13$), RYGB ($n=10$) или VG ($n=11$). Учитывая способность жировой ткани самостоятельно секретировать биологически активные вещества и провоспалительные факторы в задачи исследования входило оценить динамику воспалительных

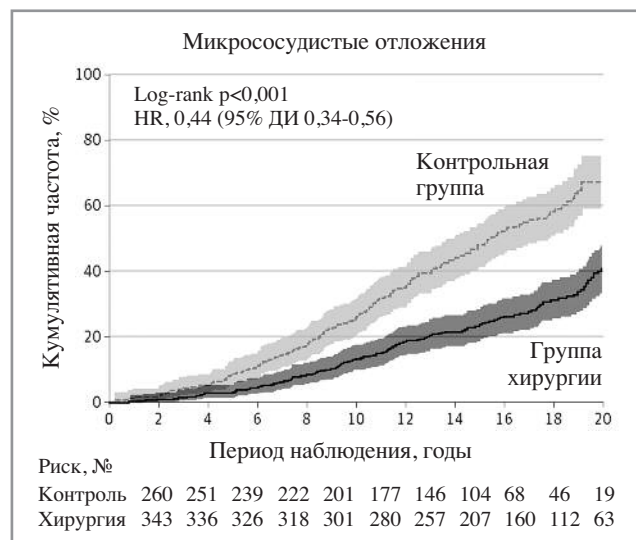


Рис. 2. Кумулятивная частота микрососудистых осложнений СД в группе хирургии и в контрольной группе. Среднее время наблюдения составляло 17,6 года в группе контроля и 18,1 года в хирургической группе. Адаптировано из [40].

маркеров: С-реактивный белок (СРБ), фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) [12], моноцитарный хемотактантный протеин (MCP) -1 [42] и хемокин-лиганд 18 (CCL-18), CCL-15 [43]. Значительное снижение их уровней на каждом этапе наблюдения во всех трех подгруппах напрямую коррелировало с потерей массы тела ($p < 0,05$). У пациентов с исходным нарушением фильтрационной функции почек (цистатин С $> 0,8$ мг/л) отмечалось заметное улучшение только через 12 мес после операции (снижение уровня креатинина в сыворотке с $74,4 \pm 2,2$ до $60 \pm 1,1$ мкмоль/л, увеличение СКФ с $67,4 \pm 1,0$ до $85,0 \pm 2,0$ мл/мин/1,73 м²). Из 34 пациентов у 19 с исходным соотношением альбумин/креатинин $< 2,5$ мг/ммоль отмечалось улучшение либо отсутствие динамики через 12 мес после операции. У остальных 15 из 34 пациентов с исходным альбумин-креатининовым соотношением (АКС) $> 2,5$ мг/ммоль (5 – с AGB, 5 – с RYGB и 5 – с VG) маркеры почечной функции значительно улучшились вне зависимости от типа хирургической методики [4, 44, 45].

S.A. Brethauer и соавт. сообщили о результатах пятилетнего наблюдения за пациентами с СД2 после перенесенной бариатрической операции (162 – с RYGB, 32 – с AGB, 23 – с VG) в период с 2004 по 2007 г. Из 19 пациентов с исходной альбуминурией (включая два случая макроальбуминурии) ДН регрессировала у 10 (53%) и оставалась стабильной у 9 (47%) пациентов без отрицательной динамики. В одном случае макроальбуминурии на начальном этапе произошло разрешение ДН, а во втором – альбуминурия регрессировала до диапазона микроальбуминурии. В этой когорте отмечалось снижение уровня креатинина по сравнению с исходными значениями на $0,05 \pm 0,2$ мг/дл ($p = 0,039$) [4, 46].

Н.М. Heneghan и соавт. проводили наблюдение за 52 пациентами с ожирением и СД2 в течение 5 лет после бариатрической операции. Нефропатия диагностирована у 37,6% пациентов до хирургического вмешательства. Из них у 58,3% пациентов наблюдалась нормализация альбуминурии за средний срок наблюдения до 66 мес (диапазон 60–92 мес). Среди пациентов, исходно не имеющих диагноза ДН, развитие микроальбуминурии наблюдалось не ранее чем через 5 лет после оперативного лечения и всего у 25% пациентов [20, 33].

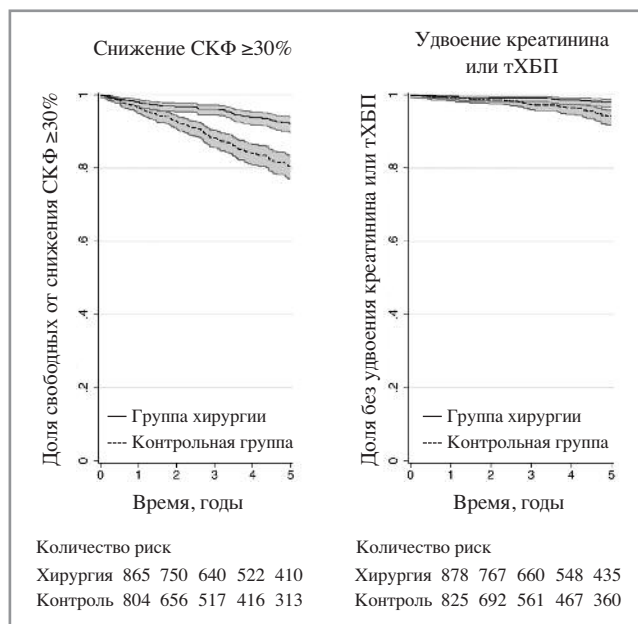


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера, оценивающие время до развития почечных исходов в группе хирургического лечения и контрольной группе. Адаптировано из [48]. Снижение СКФ $\geq 30\%$ определяли как обнаружение в амбулаторном порядке снижения СКФ на $\geq 30\%$ ниже, чем исходное значение СКФ.

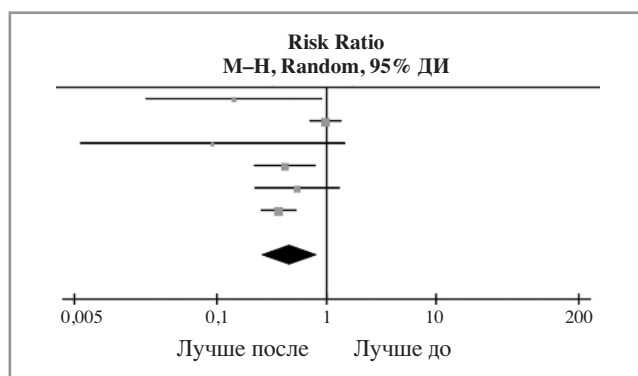


Рис. 4. Гломерулярная гиперфильтрация до и после бариатрии у пациентов с ожирением (метаанализ из 30 наблюдательных исследований). Адаптировано из [7].

В 4-летнем наблюдении В. Jose и соавт. за 25 пациентами с морбидным ожирением после БПШ наряду со снижением массы тела выявлено значительное снижение уровня креатинина и повышение СКФ: креатинин сыворотки уменьшился на 16,2 мкмоль/л ($SD=19,57$), в то время как СКФ увеличилась на 10,6 мл/мин/1,73 м² ($SD=15,45$) [4, 47].

В сравнительном исследовании А.Р. Chang и соавт. выявлено, что у 985 пациентов с ИМТ >30 кг/м², перенесших бариатрическую операцию, риск снижения СКФ $\geq 30\%$ на 58% ниже, а риск удвоения креатинина или развития терминальной ХБП (снижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или состояние, требующее проведения диализа или трансплантации) – на 57% ниже при сравнении с 985 пациентами группы контрольного наблюдения [48]. (рис. 3)

В метаанализе К. Li и соавт., включавшем данные 30 наблюдательных исследований, выявлено статистически значимое снижение альбуминурии, протеинурии и уменьшение гломерулярной гиперфильтрации у пациентов, перенесших

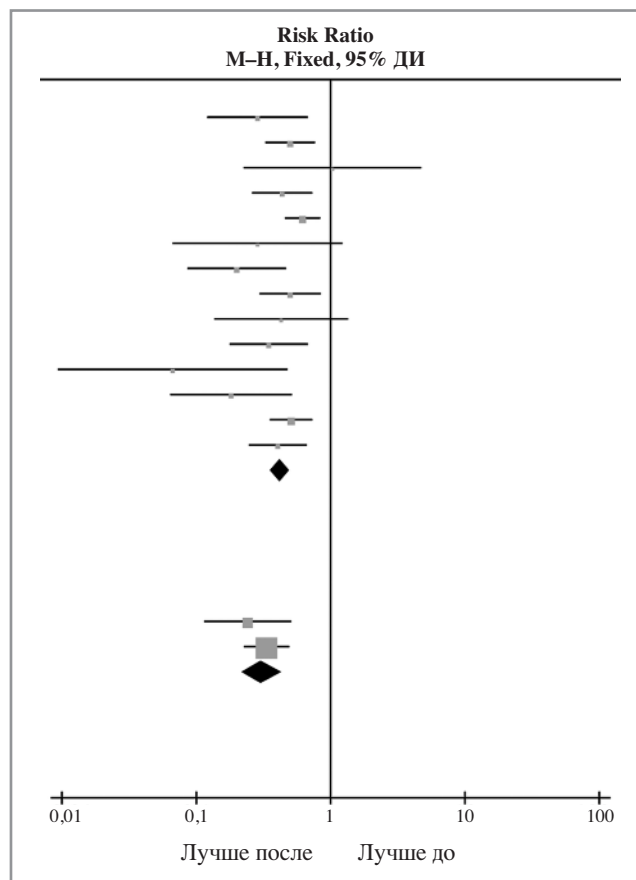


Рис. 5. Альбуминурия до и после бариатрии у пациентов с ожирением (метаанализ 30 наблюдательных исследований). Адаптировано из [7].

бариатрические операции, что также доказывает вероятный превентивный потенциал используемых вмешательств в отношении прогрессирования патологии почек [7] (рис. 4, 5).

В исследовании С.-С. Ноу и соавт. СКФ оценена у 233 пациентов исходно и по прошествии 12 мес после бариатрической операции. До лечения пациенты разделены в зависимости от уровня СКФ: гиперфильтрация (СКФ >125 мл/мин), нормальная СКФ (90–125 мл/мин), стадия ХБП С2 (СКФ 60–89 мл/мин) и ХБП С3 (30–59 мл/мин). При повторном анализе через 12 мес после операции из 233 пациентов 61 (26,2%) имели гиперфильтрацию, 127 (54,5%) – нормальную СКФ, 39 (16,7%) – ХБП С2, а 6 (2,6%) – стадию ХБП С3. Средняя СКФ через год после операции в корреляции со снижением массы тела уменьшилась до $133,9 \pm 25,7$ мл/мин в группе гиперфильтрации, увеличилась до $114,2 \pm 22,2$ мл/мин в группе нормальной СКФ, увеличилась до $93,3 \pm 20,4$ мл/мин в группе ХБП С2, и увеличилась до $66,8 \pm 19,3$ мл/мин в группе ХБП С3 [4, 32].

Таким образом, множество исследователей выявляют улучшение по ряду базовых патогенетически значимых показателей ДН, таких как гипертензия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, дислипидемия, гломерулярная гиперфильтрация.

Однако, по мнению ряда авторов, не исключено, что эти результаты могут быть обусловлены стандартными физиологическими механизмами, связанными с патофизиологией ДН. Например, снижение протеинурии и альбуминурии может быть вызвано закономерным снижением СКФ после операции. Наряду с этим снижение уровня креатинина сыворотки может быть обусловлено потерей мышечной

массы в рамках потери массы тела, а не прямым воздействием на клубочковую фильтрацию [3]. Но, несмотря на то что изначально положительные эффекты данных операций на течение почечной патологии рассматривались через призму потери массы тела в рамках достижения ремиссии СД2, сам факт того, что нормализация гликемии наступает до клинически значимого снижения массы тела, указывают на существование более глубоких патогенетических механизмов [17, 18]. Наибольший интерес представляет рассмотрение степени участия данных механизмов в компенсации микрососудистых осложнений, а именно – ДН.

Патогенетические аспекты влияния бариатрических операций

Экспериментальным путем доказано: изменение желудочно-кишечной анатомии посредством хирургических манипуляций вызывает выраженные изменения физиологических и метаболических процессов в организме, что создает предпосылки для изучения ЖКТ как эндокринного органа [12, 49]. Многие авторы предполагают, что доминирующее значение в нормализации гликемии, возможно, обусловлено «инкретиновым эффектом», составляющим основу «низкой тонкокишечной гипотезы». Среди инкретиновых гормонов наибольший интерес представляют гастрин-подобный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Раннее достижение химусом дистальных отделов кишечника потенцирует L-клетки на выработку ГПП-1 и пептида YY, а K-клетки двенадцатиперстной и тощей кишки на выработку ГИП, что приводит к изменению взаимодействия кишечных пептидов и клинически проявляется демпинг-синдромом [12].

В ходе наблюдения за комбинациями анастомозов ЖКТ также сделано предположение, что исключение именно двенадцатиперстной кишки может приводить к ингибированию потенциального антиинкретина, на роль которого рассматривались ГИП и глюкагон в рамках «высокой тонкокишечной/антиинкретиновой теории» [12, 22, 50, 51]. Однако лидирующая позиция в настоящее время все же остается за инкретиновым эффектом.

Глюкагон в почках проявляет вазодилатирующий эффект, увеличивает экскрецию натрия, воды и калия [52]. Однако прямые эффекты глюкагона на почечную функцию остаются неопределенными [53].

ГИП – это гормон, ответственный за набор массы тела: взаимодействуя со специфическими рецепторами на адипоцитах, он индуцирует липогенез в печени, мышечной и жировой тканях [22, 54, 55]. Однако имеет ли он прямые эффекты на почку – неизвестно.

ГПП-1 стимулирует биосинтез и секрецию инсулина, активируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию мРНК транспортеров глюкозы: глюкокиназы и GLUT-2; оказывает антиапоптозное действие на бета-клетки поджелудочной железы, стимулирует их гипертрофию и пролиферацию; подавляет секрецию глюкагона за счет прямого действия на альфа-клетки и за счет повышения синтеза соматостатина, приводит к уменьшению выделения глюкозы печенью, замедляет опорожнение желудка и вызывает снижение аппетита [56]. Особое внимание стоит уделить факту обнаружения экстрапанкреатической экспрессии рецепторов для ГПП-1: ЖКТ, легкие, сердце, центральная нервная система, а главное – почки. В частности, ряд авторов демонстрируют экспрессию рецепторов в афферентных артериолах почки и более крупных сосудах, в то время как другие – еще и в клетках проксимальных канальцев [57–60] (рис. 6).

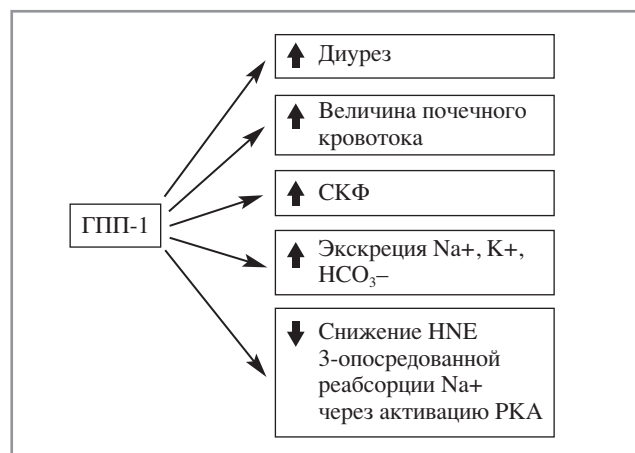


Рис. 6. Предполагаемые почечные эффекты ГПП-1. Адаптировано из [49].

В одном из ранних экспериментов С. Могено и соавт. (2002) на животной модели (на 13 крысах, при условиях денервации одной из почек) показан значимый мочегонный и натрийуретический эффект рГПП-1 именно в иннервированных почках, за счет подавления реабсорбции Na⁺ в проксимальном канальце и, в меньшей степени, за счет увеличения почечного кровотока и СКФ. По мнению авторов, описанное влияние ГПП-1 на СКФ обусловлено повышением продукции ренина, вследствие активации самим ГПП-1 симпатических влияний [53].

У крыс значительная экспрессия рецепторов к ГПП-1 обнаружена в сосудах почки при отсутствии экспрессии в почечной ткани. J. Ronp и соавт. (2017) в эксперименте на крысах с АГ и нормотензивных крысах с нокаутированными эксендином 9-39 рецепторами к ГПП-1, выявили, что ГПП-1 вызывает увеличение диуреза, натрийуреза, величины почечного кровотока и среднего АД. При этом у гипертензивных крыс диуретический и натрийуретический эффект ослаблен, в то время как плазменная концентрация инсулина увеличилась наряду с повышением среднего АД. Рецептор-специфичное влияние ГПП-1 на величину почечного кровотока и среднее АД у обоих типов крыс доказано в эксперименте с отменой данных эффектов ГПП-1 введением блокатора рецептора эксендина 9-39. Мочегонный и натрийуретический эффекты лишь частично уменьшены эксендином 9-39. Исходя из этого авторами сделан вывод, что почечные эффекты ГПП-1 у гипертензивных крыс опосредованы экстраренальными механизмами, например через рецепторы ГПП-1 в органах, ответственных за регуляцию инсулина или натрийуретического пептида, или, возможно, альтернативным почечным рецептором [61].

Блокада рецептора к натрийуретическому пептиду в исследовании М. Kim и соавт. также отменяла антигипертензивный эффект лираглутида у крыс с ангиотензин-II-ассоциированной гипертензией. Авторами работ выдвинуто предположение, что реализация вышеописанного эффекта ГПП-1 происходит посредством прямого или опосредованного изменения активности натрий-протонных антипортеров (NHE, Na⁺/H⁺-антипортер) 3-го подтипа [58, 62].

Н. Fujita и соавт. исследовали роль эндогенной передачи сигнала рецептора к ГПП-1 в ДН. Цель исследования – изучить почечные фенотипы мышей C57BL/6-Akita в условиях дефицита рецептора к ГПП-1, а в дополнительном эксперименте проверить, обладает ли агонист ГПП-1 лираглутид нефропротективным действием в модели мышей KK/Ta-Akita [22, 57].

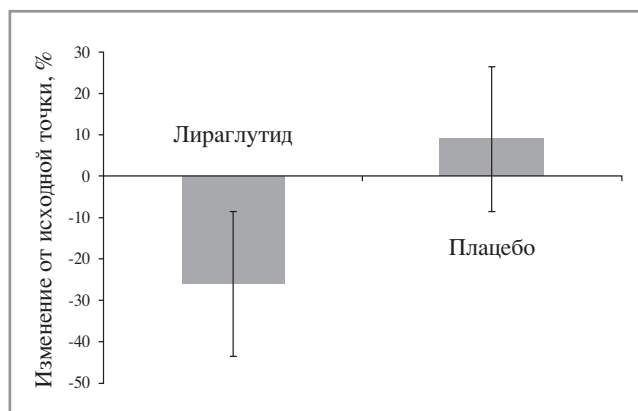


Рис. 7. Изменение скорости экскреции альбумина с мочой (СЭА) от исходной точки до конца лечения. В группе терапии лираглутидом СЭА снизилась на 26%, в группе плацебо – увеличилась на 9% в группе плацебо. Адаптировано из [67].

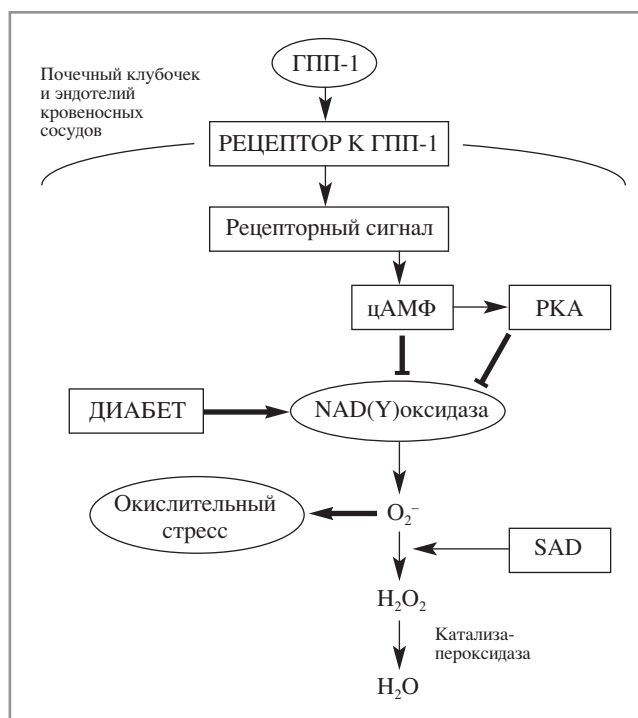


Рис. 8. Предполагаемый ГПП-1-опосредованный инкретиновый сигнал в почках. Адаптировано из [57].

На модели мышей КК/Та-Akita после введения лираглутида отмечались более высокие уровни активности циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и протеинкиназа А (РКА), более низкие показатели креатинина плазмы крови, СКФ, АКС в моче и массы почки, а при морфологическом исследовании минимальные изменения мезангия, большее количество интактных подоцитов и меньшую толщину базальной мембраны.

Эти результаты свидетельствуют о том, что лираглутид напрямую уменьшает диабетическое повреждение почек, что проявляется уменьшением альбуминурии, гломерулярной гиперфилтрации и гипертрофии почек. Напротив, введение ингибиторов SQ22536 и H-89 отменяло защитные эффекты лираглутида [57].

С позиции клинических исследований относительно препаратов инкретинового ряда показано, что ГПП-1 и иДПП-4

влияют на ННЕ в проксимальных канальцах, что повышает экскрецию натрия, запускает тубуло-гломерулярную обратную связь и вызывает констрикцию афферентной артериолы, таким образом снижая внутриклубочковое давление [63].

Так, в работе J.P. Gutzwiller и соавт. показано, что инфузия ГПП-1 снижала клиренс креатинина у 16 пациентов с ожирением и гиперфилтрацией со 151 до 142 мл/мин наряду со значительным увеличением экскреции натрия в моче (от 59 до 96 ммоль/180 мин), снижение секреции H⁺ в моче (от 1,1 до 0,3 пмоль/180 мин) [64].

Подобный эффект описан для экзенатида в клиническом исследовании 57 пациентов с СД2, у которых отмечалось повышение натрийуреза, но не отмечено влияния на СКФ [64, 65].

В исследовании J. Skov и соавт. у 11 пациентов с СД2 изучали краткосрочные эффекты лираглутида на функцию почек. Показано, что лираглутид не оказывал влияния на СКФ, почечный кровоток или оксигенацию ткани почки. Однако наблюдалось увеличение натрийуреза и некоторое статистически незначимое снижение диуреза. Кроме того, лираглутид снижал концентрацию ангиотензина II в плазме, что может являться одним из компонентов нефропротективного действия аГПП-1 [66].

В исследовании B.J. von Scholten и соавт. изучали почечные эффекты лираглутида у пациентов с СД2 и подтвержденной альбуминурией. Обнаружено, что в этой группе пациентов введение лираглутида ассоциировано с клинически значимым снижением скорости экскреции альбумина с мочой (СЭА). Указанный эффект может быть частично объяснен снижением АД, улучшением показателей гликемии и снижением концентрации ренина и ангиотензина II [67] (рис. 7).

Точный механизм наблюдаемого уменьшения реабсорбции натрия не ясен. Возможно, конформационное изменение комплекса NHE3–ДПП4 [68] – не единственная причина. Известно, что активация рецептора к ГПП-1 стимулирует клеточную аденилатциклазу, повышающую синтез вторичного мессенджера – внутриклеточного цАМФ. Он, в свою очередь, активирует РКА (cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II, Grac2) и совместно с ней блокирует ключевой фермент окислительного стресса NAD(P)H-оксидазу NOX4, активированную в условиях хронической гипергликемии [57] (рис. 8).

Принимая во внимание связь ХБП при ожирении с дисбалансом провоспалительных цитокинов и хемокинов, еще одним механизмом, принимающим участие в послеоперационном метаболическом улучшении нефропатии, стоит рассмотреть изменение баланса воспалительных маркеров. Уменьшение активности воспалительного потенциала в почечной ткани описано в исходе RYGB, SG, AGB [62, 63] и БПШ и сопровождалось снижением уровня ряда цитокинов, таких как СРБ, MIF [12], MCP-1 [42] и CCL-18, CCL-15 [43], интерлейкин-6 и др. [44, 45, 69].

Не исключено, что в основе подавления воспалительного процесса в почечной ткани после операции наряду со снижением объема цитокин-продуцирующей жировой ткани важную роль имеет изменение метаболизма свободных радикалов, однако это предположение также требует дальнейшего изучения.

С позиции структурных изменений в почках известно, что для правильного расположения ножек подоцитов необходимо правильное взаимодействие таких компонентов, как нефрин, подоцин, zonula occludens-1 (ZO-1), CD2-ассоциированный белок (CD2AP), кадгерин Р, синаптоподин, FAT и денсин. Повреждение гипергликемией данных молекул, связанных с гломерулярным комплексом щелевой

диафрагмы и обеспечивающих ее целостность, потенциально может приводить к изменениям архитектоники подоцитов – последнего барьера для белка с развитием протеинурии. Усиление экспрессии нефрина установлено в ранней фазе развития диабетической нефропатии [5, 70], а на более поздних стадиях диабетической нефропатии экспрессия нефрина снижается, вероятно, вследствие сморщивания и утраты функции подоцитов [24, 71]. Инсулинорезистентность обладает токсическим воздействием на подоциты посредством конечных продуктов гликирования и нарушения метаболизма жирных кислот. Конечные продукты гликирования запускают процессы открепления, некроза, и апоптоза подоцитов посредством повышенной экспрессии NADH-оксидазы, приводящей к образованию реактивных форм кислорода.

Другими биомаркерами повреждения почки являются Kim-1, RPA-1, цистатин С, остеопонтин и фибриноген. В экспериментальном исследовании показано, что такие биомаркеры, как альбумин, NAG, остеопонтин, фибриноген, значительно повышались при прогрессировании нефропатии у крыс с гипертензией и ожирением и коррелировали со степенью выраженности нефропатии [72].

Повышение тубулярной экспрессии остеопонтина отмечено в почках животных, перенесших RYGB; кроме того, они характеризовались повышенной тубулярной атрофией, утолщением базальной мембраны и гломерулосклерозом, что, по мнению авторов, обусловлено развитием оксалоза после операции [73].

NGAL представляет собой мелкий белок, принадлежащий к семейству липокалинов, которые экскретируются клетками с целью связывания гидрофобных молекул, таких как ретиноиды и стероиды, и переносит их в клетки. Он повышается в случае повреждения ткани, по всей видимости, компенсаторно в целях восстановления и заживления повреждений. В исследовании 23 пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрические операции, у двоих пациентов (8,7%) диагностировано острое почечное повреждение. Повышение NGAL в 1-е сутки после операции наблюдалось у обоих из них, в то время как тенденция к повышению креатинина отмечалась только со 2–4-х суток [74].

Уромодулин – гликопротеин, отражающий количество интактных нефронов. Снижение уровня уромодулина в моче и сыворотке обнаруживали у пациентов с интерстициальным фиброзом или тубулярной атрофией при ХБП [14].

KIM-1 – трансмембранный белок 1-го типа, который стимулируется в дедифференцированных эпителиальных клетках проксимальных канальцев почки после ишемического или токсического повреждения. Причем он является ранним маркером до существенного изменения СКФ [74].

Принимая во внимание тот факт, что любое оперативное вмешательство является стрессовым для организма, пациенты с исходной почечной патологией имеют более высокий риск острого почечного повреждения. Ввиду этих данных вышеописанные белковые компоненты щелевой диафрагмы бесспорно могут служить маркерами раннего реагирования в диагностике острого почечного повреждения, в том числе при бариатрии. В большом исследовании из 504 пациентов с морбидным ожирением, прошедших

процедуру GB, у 8,5% пациентов развилось острое почечное повреждение, что аналогично результатам других исследований и говорит об отсутствии специфичности данной патологии почек в зависимости от типа бариатрической операции [70].

В то же время не стоит забывать о том, что бариатрические операции имеют ряд специфических послеоперационных осложнений в отношении почечной функции. Основной угрозой может выступить гипоперфузия почки вследствие снижения АД, а также оксалатный нефролитиаз и почечный оксалоз, нередко необратимого течения, как старта терминальной почечной недостаточности. Причина этого заключается в повышении проницаемости слизистой оболочки толстой кишки для оксалата под действием желчных кислот и снижение его связывания омыленным под влиянием мальабсорбции жира кальцием. Еще одним неблагоприятным следствием подобной операции может выступить нарушение метаболизма кальция с развитием вторичного гиперпаратиреоза, особенно в условиях дефицита витамина D [40]. В целом D.P. Schuster и соавт. на основании наблюдения 813 пациентов подтвердили, что бариатрическая хирургия не оказывает прямого отрицательного влияния на функцию почек, по крайней мере, в краткосрочной перспективе [12, 14], и на сегодняшний день нет достаточных данных о недостатках метаболических процедур для пациентов со сниженными почечными резервами.

Заключение

Таким образом, экспериментальные, клинические и популяционные исследования демонстрируют нарастающее влияние ожирения на развитие и распространенность ХБП. Ожирение выступает в роли триггера каскада интрааренальных и нейрогормональных изменений, приводящих к почечной дисфункции. А ассоциированные с ожирением АГ, СД и дислипидемия способны синергично повышать риск этой патологии. Очевидна необходимость выработки стратегии управления жировой тканью, постижения ее гетерогенности, контроля факторов риска ассоциированных состояний, включая ХБП.

Представленные выше данные доказывают роль метаболической хирургии в компенсации и уменьшения темпов прогрессирования ДН у пациентов с ожирением и СД2, даже на ранней стадии почечной недостаточности.

Преимущества бариатрической хирургии очевидно выходят за рамки изолированной потери массы тела и включают улучшение гликемического контроля, течение АГ, модификацию системного воспалительного процесса, инкретиновый эффект. Возможно, понимание инкретиновых эффектов поможет открыть новые линии терапии ДН и ее составляющих, а сама бариатрия будет рассматриваться как способ достижения ремиссии не только СД, но и его поздних осложнений. Также, учитывая результаты все большего количества исследований, подтверждающих роль метаболической памяти в патогенезе нефропатии, антиоксидантный эффект ГПП-1 представляет наибольшую ценность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:75-88. doi: 10.2147/IJNRD.S39739
- 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):81-88 [Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IYa, Klefortova II, Sukhareva OYu, Vikulova OYu, Zaitseva NV, Martynov SA, Kvaratskheliya MV, Tarasov EV, Trubitsyna NP. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):81-88 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-6254
3. Friedman AN, Wolfe B. Is Bariatric Surgery an Effective Treatment for Type II Diabetic Kidney Disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(3):528-535. doi: 10.2215/CJN.07670715
4. Cohen R, Pechy F, Petry T, Correa JL, Caravatto PP, Tzanno-Martins C. Bariatric and metabolic surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Bras Nefrol*. 2015;37(3). doi: 10.5935/0101-2800.20150061
5. Ritz E. Bariatric surgery and the kidney – much benefit, but also potential harm. *Clin Kidney J*. 2013;6(4):368-372. doi: 10.1093/ckj/sfs161
6. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001;59(4):1498-1509.
7. Li K, Zou J, Ye Z, et al. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. Joles JA, ed. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163907. doi: 10.1371/journal.pone.0163907
8. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):270-278 [Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):270-278 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8726
9. Шестакова М.В., Скляник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? *Терапевтический архив*. 2017;89(10):4-11 [Shestakova MV, Sklyanik IA, Dedov II. Is prolonged remission or cure of type 2 diabetes mellitus possible in the 21st century? *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(10):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789104-11
10. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914
11. 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):801-809. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70156-1
12. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):575-584. doi: 10.1038/nrgastro.2013.119
13. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-256.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041
14. Schuster DP, Teodorescu M, Mikami D, Foreman K, Rogers P, Needleman BJ. Effect of bariatric surgery on normal and abnormal renal function. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(4):459-464. doi: 10.1016/j.soard.2010.11.015
15. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 : Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S4-S5. doi: 10.2337/dc16-S003
16. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003
17. Национальные клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии (проект). Ю.И. Яшков. Москва, 2014; 1-41 с. [National clinical recommendations for bariatric and metabolic surgery (draft) Yu.I. Yashkov. Moscow, 2014;1-41 (In Russ.)].
18. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55. doi: 10.1007/s11695-013-1079-8
19. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(3):75-83 [Treatment of morbid obesity in adults. National Clinical Recommendations. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2011;8(3):75-83 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4844
20. Ершова Е.В., Трошина Е.А. Применение бариатрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):50-56 [Ershova EV, Troshina EA The use of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: to help a practical doctor. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):50-56 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2016150-56
21. Курганов И.А., Матвеев Н.Л. Лапароскопическая бариатрическая хирургия как метод лечения сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. *Эндоскопическая хирургия*. 2014;20(3):53-61 [Kurganov IA, Matveev NL. Laparoscopic bariatric surgery as a method of treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity and metabolic syndrome. *Endoskopicheskaya Khirurgiya = Endoscopic Surgery*. 2014;20(3):53-61 (In Russ.)].
22. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):3-10 [Dedov II, Yashkov YuI, Ershova EV. Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric operations. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2012;9(2):3-10 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet201223-10
23. O'Brien P, McPhail T, Chaston T, Dixon J. Systematic Review of Medium-Term Weight Loss after Bariatric Operations. *Obes Surg*. 2006;16(8):1032-1040. doi: 10.1381/096089206778026316
24. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(4):469-475. doi: 10.1016/j.soard.2009.05.011
25. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2008;299(3). doi: 10.1001/jama.299.3.316
26. Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(6):707-713. doi: 10.1016/j.soard.2010.07.011
27. Lee W-J, Ser K-H, Chong K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: Efficacy and change of insulin secretion. *Surgery*. 2010;147(5):664-669. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.059
28. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26;366(17):1577-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1200111
29. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Naveed SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ES, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE. Investigators *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):2002-2013. doi: 10.1056/NEJMoa1401329
30. Docherty NG, le Roux CW. Improvements in the metabolic milieu following Roux-en-Y gastric bypass and the arrest of diabetic kidney disease. *Exp Physiol*. 2014;99(9):1146-1153. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078790
31. Бордан Н.С., Яшков Ю.И. Эволюция билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):201-209 [Bordan NS, Yashkov YI. Evolution of biliopancreatic diversion in the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(3):201-209 (In Russ.)]. doi: 10.14341/7928
32. Hou C-C, Shyu R-S, Lee W-J, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C. Improved renal function 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):202-206. doi: 10.1016/j.soard.2012.10.005
33. Ковесди К.П., Фурс С., Зоккали К. и др. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):10-21 [Kovessi KP, Furs S, Zokkali C, et al. Obesity and kidney disease: the hidden effects of the epidemic. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2017;19(1):10-21 (In Russ.)]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-10-21
34. Alexander JW, Goodman HR, Gersin K, Cardi M, Austin J, Goel S, Safdar S, Huang S, Woodle ES. Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation*. 2004 Aug 15;78(3):469-474.
35. Alexander JW, Goodman H. Gastric Bypass in Chronic Renal Failure and Renal Transplant. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(1):16-21. doi: 10.1177/011542650702200116
36. Neff KJ, Frankel AH, Tam FWK, Sadler DM, Godson C, le Roux CW. The effect of bariatric surgery on renal function and disease: a focus on outcomes and inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(Suppl 4):iv73-iv82. doi: 10.1093/ndt/gft262

37. Carlsson LMS, Romeo S, Jacobson P, et al. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in swedish obese subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes.* 2015;39(1):169-175. doi: 10.1038/ijo.2014.72
38. Torgerson J, Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study – rationale and results. *Int J Obes.* 2001;25(S1):S2-S4. doi: 10.1038/sj.ijo.0801687
39. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3):219-234. doi: 10.1111/joim.12012
40. 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. doi: 10.1001/jama.2014.5988
41. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Effects of Bilio-Pancreatic Diversion on Diabetic Complications: A 10-year follow-up. *Diabetes Care.* 2011;34(3):561-567. doi: 10.2337/dc10-1761
42. Powers, P.S. Conservative treatments for morbid obesity. In: M. Deitel (ed.). *Surgery for the morbidly obese patient.* Philadelphia: Lea&Febiger; 1989. P.27-37.
43. Hou C-C, Shyu R-S, Lee W-J, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C. Improved renal function 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(2):202-206. doi: 10.1016/j.soard.2012.10.005
44. Fenske WK, Dubb S, Bueter M, et al. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(4):559-568. doi: 10.1016/j.soard.2012.03.009
45. Bueter M, Dubb SS, Gill A, et al. Renal cytokines improve early after bariatric surgery. *Br J Surg.* 2010;97(12):1838-1844. doi: 10.1002/bjs.7264
46. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. Can Diabetes Be Surgically Cured? Long-Term Metabolic Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg.* 2013 Sep;1. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a5034b.
47. Jose B, Ford S, Super P, Thomas GN, Dasgupta I, Taheri S. The effect of biliopancreatic diversion surgery on renal function—a retrospective study. *Obes Surg.* 2013 May;23(5):634-637. doi: 10.1007/s11695-012-0851-5
48. Chang AR, Chen Y, Still C, et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int.* 2016;90(1):164-171. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.039
49. Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Tarim K, Kanbay M. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(12):954-961. doi: 10.1016/j.jash.2016.10.007
50. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. *Ожирение и метаболизм.* 2011;8(3):13-17 [Yashkov YuI, Ershova EV. Metabolic Surgery. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism.* 2011;8(3):13-17 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4831
51. Laferrere B, Heshka S, Wang K, et al. Incretin Levels and Effect Are Markedly Enhanced 1 Month After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1709-1716. doi: 10.2337/dc06-1549
52. Lang F, Ottl I, Häussinger D, Deetjen P, Ahloulay M, Bankir L. Renal hemodynamic response to intravenous and oral amino acids in animals. *Semin Nephrol.* 1995 Sep;15(5):415-8.
53. Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002;434(3):163-167. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01542-4
54. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007;142(4):621-635. doi: 10.1016/j.surg.2007.07.018
55. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2015;12(1):16-19 [Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide — a new link in the development of obesity. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism.* 2015;12(1):16-19 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2015116-19
56. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of Obesity, the Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(2):152-159. doi: 10.1007/s11906-012-0254-y
57. Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014;85(3):579-589. doi: 10.1038/ki.2013.427
58. Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul Pept.* 2007;141(1-3):120-128. doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.016
59. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med.* 2002;8(7):738-742. doi: 10.1038/nm727
60. Fulurija A, Lutz TA, Sladko K, et al. Vaccination against GIP for the Treatment of Obesity. Bartolomucci A, ed. *PLoS One.* 2008;3(9):e3163. doi: 10.1371/journal.pone.0003163
61. Ronn J, Jensen EP, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Sorensen CM. Glucagon-like peptide-1 acutely affects renal blood flow and urinary flow rate in spontaneously hypertensive rats despite significantly reduced renal expression of GLP-1 receptors. *Physiol Rep.* 2017;5(23):e13503. doi: 10.14814/phy2.13503
62. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med.* 2013;19(5):567-575. doi: 10.1038/nm.3128
63. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, Roman RJ. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2003 Jun;21(6):1125-1135. doi: 10.1097/01.hjh.0000059046.65882.49
64. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, Gutmann H, Drewe J, Henzen C, Goeke B, Beglinger C. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):3055-3061. doi: 10.1210/jc.2003-031403
65. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59(7):1412-1421. doi: 10.1007/s00125-016-3938-z
66. Skov J, Pedersen M, Holst JJ, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(6):581-589. doi: 10.1111/dom.12651
67. Von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. The effect of liraglutide on renal function: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(2):239-247. doi: 10.1111/dom.12808
68. Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 May;2(3):426-430.
69. Петросян Э.К. Подоцит: строение и роль в развитии нефротического синдрома (Обзор литературы). *Нефрология и диализ.* 2006;8(2):112-121 [Petrosyan EK. Podocyte: a structure and a role in development nephrotic syndrome. Review. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis.* 2006;8(2):112-121 (In Russ.)].
70. Zhang Q, Davis KJ, Hoffmann D, Vaidya VS, Brown RP, Goering PL. Urinary biomarkers track the progression of nephropathy in hypertensive and obese rats. *Biomark Med.* 2014;8(1):85-94. doi: 10.2217/bmm.13.106
71. Canales BK, Reyes L, Reinhard MK, Khan SR, Goncalves CG, Meguid MM. Renal glomerular and tubular injury after gastric bypass in obese rats. *Nutrition.* 2012;28(1):76-80. doi: 10.1016/j.nut.2011.03.003
72. Koukoulaki M, Spyropoulos C, Hondrogiannis P, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Morbid Obesity Who Underwent Bariatric Surgery. *Nephron Extra.* 2013;3(1):101-105. doi: 10.1159/000354892
73. Prajczar S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotka K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1896-1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748
74. De Silva PMCS, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EMDV, et al. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. Vinetz JM, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(9):e0004979. doi: 10.1371/journal.pntd.0004979

Поступила 12.04.2018

От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни

С.В. ГУЛЯЕВ, Л.А. СТРИЖАКОВ, С.В. МОИСЕЕВ, В.В. ФОМИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье изложена история изучения IgA-васкулита и представлена его номенклатурная эволюция. Подробно анализируется патогенетическая роль нарушения IgA-иммунитета в механизме поражения почек и кожи. Обсуждается альтернативная концепция развития кожного васкулита, опосредованного системной эндотоксемией. Приводятся данные отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: системные васкулиты, пурпура Шенлейна–Геноха, геморрагический васкулит, IgA-васкулит, IgA-нефропатия, дефектное гликозилирование IgA, реакция Шварцмана, эндотоксемия.

From Schönlein–Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease

S.V. GULIAEV, L.A. STRIZHAKOV, S.V. MOISEEV, V.V. FOMIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Investigation's history and nomenclature's evolution of the IgA-vasculitis are presented in the article. Pathogenesis of the renal and skin damages is discussed in details, particularly abnormalities of the IgA-immunity and systemic endotoxemia. Relevant world's literature is cited.

Keywords: systemic vasculitides, Schönlein–Henoch purpura, hemorrhagic vasculitis, IgA-vasculitis, IgA-nephropathy, defective IgA glycosylation, Schwartzman reaction, endotoxemia.

ДОГ-IgA1 – дефектное O-гликозилирование IgA1
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
IgA1 – иммуноглобулин класса A первого подкласса

MASP – MBL-ассоциированные сериновые протеазы (MBL-associated serine protease)
MBL – лектин, связывающий маннозу (mannose-binding lectin)

Номенклатурная эволюция геморрагического васкулита

Первое описание геморрагической сыпи принадлежит знаменитому британскому врачу У. Гебердену, который в 1802 г. в своей книге «Комментарии по анамнезу и лечению болезней» [1] в разделе «*Purpureae maculae*» привел описание двух случаев болезни у детей с кожными высыпаниями пурпурного цвета, абдоминалгиями и макрогематурией. Тем не менее заслуга выделения заболевания в отдельную нозологическую единицу принадлежит немецкому врачу Л. Шенлейну, который в 1837 г. описал симптомокомплекс «*reliosis rheumatica*», представленный поражением суставов и кожной геморрагической сыпью [2]. Несколько позже его ученик и последователь Е. Генох расширил клиническую картину абдоминальным синдромом и поражением почек, сформировав, таким образом, классическую тетраду наиболее частых клинических проявлений болезни [3, 4].

В 1914 г. канадский терапевт У. Ослер предположил возможную связь болезни с «анафилаксией» [5], и некоторое время идея «анафилактоидного» происхождения пурпуры пользовалась большой популярностью и поддерживалась другими авторами. Так, немецкий ученый Франк [6] рассматривал болезнь как результат сенсибилизации организма «кишечными ядами» типа гистамина, приводящей к последующему поражению капилляров – «капилляротоксикозу». Несмотря на то что связь болезни с аллергической патологией впоследствии не подтвердилась, термины «анафилактоидная пурпура» и «геморрагический капилляротоксикоз» длительное время широко использовались для

обозначения болезни. Тем не менее в дальнейшем наиболее употребительным термином в англоязычной литературе заслуженно стал эпоним «пурпура Шенлейна–Геноха», одобренный на Первой согласительной конференции по номенклатуре системных васкулитов, прошедшей в 1994 г. в городе Чапел-Хилл (США) [7].

В России изучение пурпуры Шенлейна–Геноха в первую очередь связано с работами Е.М. Тареева и В.А. Насоновой [8], предложивших термин «геморрагический васкулит», который господствовал в русскоязычной литературе вплоть до последнего времени. Отечественные авторы впервые в мире подчеркнули принадлежность болезни к группе системных васкулитов, предложив использовать название болезни, отражающее наиболее характерную черту этого васкулита – формирование кожных геморрагий. Тем не менее в настоящее время, с учетом общемирового тренда к унификации медицинской номенклатуры, использование данного термина в рутинной клинической практике в России значительно уменьшилось и в ближайшем будущем, по-видимому, прекратится вовсе.

В 2012 г. на Второй Согласительной конференции по номенклатуре системных васкулитов провозглашен постепенный уход от использования эпонимов в пользу терминов, учитывающих патогенез и патофизиологию болезни [9]. Пурпуру Шенлейна–Геноха предложили называть IgA-васкулитом с учетом большой доказательной базы, указывающей на важную патогенетическую роль нарушений IgA-иммунитета в развитии болезни. В настоящее время IgA-васкулит рассматривается в категории иммуноплексных васкулитов и определяется как системный васкулит сосудов мелкого калибра (преимущественно капилляры

ров, венул и артериол), характеризующийся отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов, содержащих полимерный IgA первого подкласса (IgA1) с развитием поражения кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), суставов и почек по типу IgA-гломерулонефрита [9].

Базовая теория патогенеза IgA-васкулита

Несмотря на более чем 200-летнюю историю изучения IgA-васкулита, иммунопатологические механизмы, лежащие в основе заболевания, до сих пор расшифрованы недостаточно. Первый значимый прорыв в изучении патогенеза IgA-васкулита произошел в 1968 г., после публикации работы французских ученых J. Berger и N. Hinglais [10], впервые показавших наличие гранулярных IgA-депозитов в мезангии пораженных почечных клубочков при первичной IgA-нефропатии (болезнь Берже) и при IgA-нефропатии в рамках пурпуры Шенлейна–Геноха. С этого времени усилия исследователей во всем мире в основном направлены на изучение роли и места IgA в патогенезе пурпуры Шенлейна–Геноха. Оказалось, что IgA1-депозиты полимерного типа закономерно выявляются во всех вовлеченных в патологический процесс тканях и органах, что отличает этот васкулит от других форм первичных системных васкулитов. Кроме того, показано, что у большинства больных повышен уровень сывороточного IgA1 и IgA1-содержащих циркулирующих иммунных комплексов [11], что прочнокрепило за IgA роль ключевого фактора в патогенезе болезни.

Хотя причины гиперпродукции IgA при IgA-васкулите остаются неуточненными, биологические свойства IgA в норме и при патологии к настоящему времени хорошо изучены [12]. В последние годы показано, что в зависимости от структуры и микроокружения биологические эффекты IgA могут быть прямо противоположными. При отсутствии антигенной стимуляции мономерный IgA сыворотки крови проявляет мощные противовоспалительные свойства, направленные на подавление фагоцитоза, продукции цитокинов и активных форм кислорода [12]. Важнейшее значение иммуносупрессивных свойств мономерного IgA в работе иммунной системы подтверждается повышенной частотой целого ряда аутоиммунных и аллергических заболеваний у лиц с селективным дефицитом IgA [13]. В противоположность этому, IgA полимерного типа в составе иммунных комплексов оказывает провоспалительное действие, в результате чего формируется каскад мощных провоспалительных реакций, включающих индукцию антитело-зависимой цитотоксичности, формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек и продукцию нейтрофильного хемоаттрактанта LTB₄, привлекающего на территорию воспаления полиморфно-ядерные лейкоциты [12]. Типичная для IgA-васкулита нейтрофильная инфильтрация сосудистой стенки наряду с отложением в ней полимерных IgA1-депозитов может указывать на важную роль полимерного IgA1 в патогенезе сосудистого поражения.

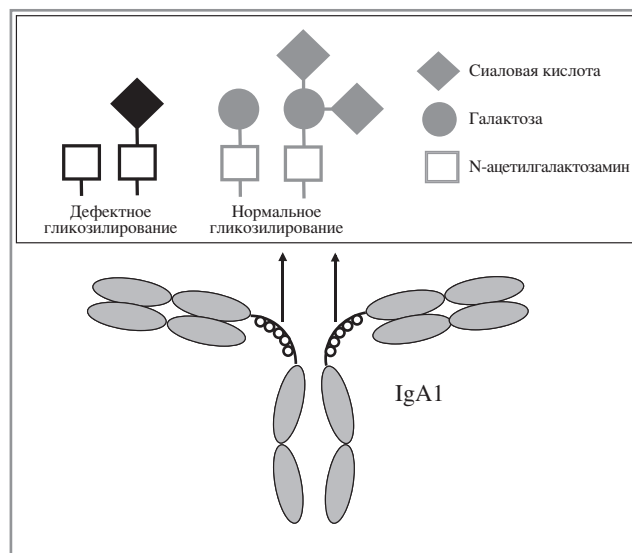


Рис. 1. IgA1 и его шарнирная область, связанная с О-гликанами (представлены схематично в виде маленьких кружков в шарнирной области).

В верхней части рисунка – схематичное изображение компонентов О-гликанов.

Дефект гликозилирования IgA1 и его последствия

В последние годы стало очевидно, что ведущее значение в патогенезе болезни имеют не столько количественные (гиперпродукция IgA), сколько качественные нарушения (гиперпродукция IgA), а именно – дефектное О-гликозилирование IgA1 (ДОГ-IgA1). В результате этого в структуре О-гликанов, ковалентно связанных с полипептидной цепочкой в шарнирной области молекулы IgA1, теряется галактоза, что «обнажает» N-ацетилгалактозамин и делает его доступным для альтернативных молекулярных взаимодействий (рис. 1). Показано, что N-ацетилгалактозамин «укороченных» О-гликанов IgA1 становится мишенью для антител класса IgG с последующим образованием циркулирующих иммунных комплексов IgG/IgA [14]. Причина такого взаимодействия пока не установлена, однако предполагается участие механизма молекулярной мимикрии с образованием антител класса IgG, направленных против N-ацетилгалактозамина клеточной стенки инфекционных агентов, которые в дальнейшем перекрестно реагируют с N-ацетилгалактозамин в шарнирной области ДОГ-IgA1 [15].

Наряду с этим, отсутствие галактозы в составе О-гликанов ведет к критическим изменениям метаболизма ДОГ-IgA1, в частности, к нарушению его связывания с асиалогликопротеиновыми рецепторами гепатоцитов, повышенной склонности к самоагрегации и образованию крупных макромолекул [16], размер которых не позволяет ДОГ-IgA1 попасть в пространство Диссе гепатоцитов [17]. В конечном итоге указанные нарушения приводят к снижению клиренса ДОГ-IgA1 в печени и увеличению периода его циркуляции в системном кровотоке, что может быть одной из причин повышения общего IgA в сыворотке крови.

Сведения об авторах:

Стрижаков Леонид Александрович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, руководитель Центра профессиональной патологии Минздрава России

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; директор клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., профессор по лечебной работе, зав. каф. факультетской терапии №1, директор клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова

Контактная информация:

Гуляев Сергей Викторович – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; тел.: +7(925)504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru

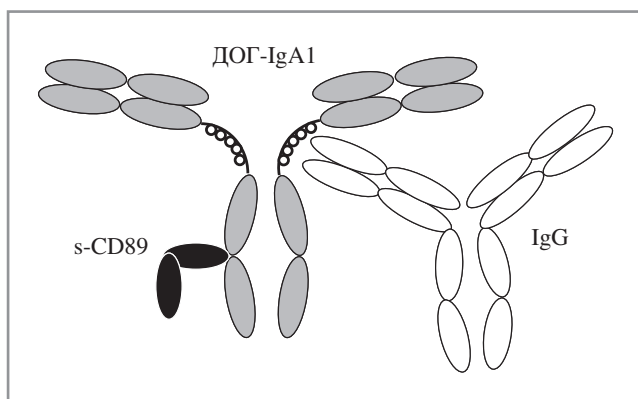


Рис. 2. Иммунный комплекс, состоящий из ДОГ-IgA1, антигликановых антител класса IgG и растворимой формы IgA-рецептора s-CD89.

Представляет интерес тот факт, что идентичные нарушения гликозилирования IgA1 полимерного типа продемонстрированы при болезни Берже, морфологические особенности которой не отличаются от поражения почек при IgA-вакулите [18]. Последнее обстоятельство вот уже несколько десятилетий является поводом для дискуссий, связанных с возможной нозологической общностью этих двух заболеваний. В частности, некоторые авторы предлагают рассматривать первичную IgA-нефропатию как моноорганный (почечную) форму IgA-вакулита [19].

Причина дефектного гликозилирования при IgA-вакулите остается неуточненной. Предполагается, что данное нарушение может быть следствием генетически детерминированного дефекта β -1,3-галактозилтрансферазы, играющей ключевую роль в процессе гликозилирования IgA1 [15]. Тем не менее убедительного подтверждения это предположение пока не получило. Представляет большой интерес работа британских ученых [20], показавших различный паттерн гликозилирования IgA в зависимости от характера инфекционного процесса. Авторами проведено сравнительное изучение профиля гликозилирования IgA1 в двух группах больных болезнью Берже: имеющих сопутствующую инфекцию *Helicobacter pylori* и иммунизированных столбнячным анатоксином соответственно. В качестве группы сравнения также использовались здоровые добровольцы. Как и ожидалось, гликозилирование общего IgA1 оказалось достоверно ниже у больных болезнью Берже по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом сравнение антиген-специфических IgA1 показало, что степень гликозилирования IgA1 достоверно ниже в группе больных с локальной инфекцией *H. pylori* по сравнению с больными, иммунизированными столбнячным анатоксином. Представляет интерес тот факт, что у здоровых добровольцев в группе контроля, имеющих инфекцию *H. pylori*, также отмечалось снижение гликозилирования антиген-специфических IgA1, выраженность которого значимо не отличалась от таковой у больных, страдающих болезнью Берже. Результаты данного исследования указывают на то, что локализация инфекционного процесса оказывает существенное влияние на процесс гликозилирования IgA1 и его снижение может быть своеобразной стигмой иммунного реагирования слизистых оболочек, возникающего в ответ на повышенную антигенную стимуляцию. С патофизиологической точки зрения это выглядит вполне оправданно, поскольку нейтрализация и элиминация патогена на слизистых оболочках всегда более предпочтительна, чем развитие острого воспаления.

Для реализации этой задачи наилучшим кандидатом представляется именно полимерный IgA, склонный к самоагрегации и образованию крупных иммунных комплексов, которые с большей легкостью элиминируются с поверхности слизистой оболочки, не инициируя воспалительный процесс. Кроме того, пониженное гликозилирование IgA1 повышает его адгезивные свойства и делает его более «липким», что необходимо для связывания патогенов и образования крупных макромолекулярных комплексов через лектин-опосредованные реакции.

Патогенез поражения почек при IgA-вакулите

В настоящее время установлено, что молекулы «укороченных» О-гликанов, возникающие в результате неполного гликозилирования полимерного IgA1, становятся антигенной мишенью для антигликановых антител класса IgG с последующим образованием нефритогенных IgA1/IgG иммунных комплексов [14]. Последние связываются с sCD89 – растворимой формой рецептора IgA (рис. 2), которая образуется путем «слищивания» внеклеточного домена трансмембранного рецептора CD89 с поверхности нейтрофилов [21]. Вследствие повышенного сродства к мезангиальным клеткам комплексы IgA1/IgG/sCD89 фиксируются на мембране мезангиоцитов и вызывают их повышенную пролиферацию с продукцией провоспалительных цитокинов и компонентов экстрацеллюлярного матрикса [14].

Отложение депозитов ДОГ-IgA1 в почечном мезангии как при болезни Берже, так и при гломерулонефрите в рамках IgA-вакулита опосредуется рецептором трансферрина CD71, который распознает ДОГ-IgA1 в составе иммунных комплексов [22]. Показано, что экспрессия CD71 на поверхности мезангиальных клеток достоверно выше в рамках этих двух нозологий, чем у больных с другими формами нефропатий [22].

Не менее важный аспект патогенеза поражения почек при IgA-вакулите – активация системы комплемента по альтернативному пути, о чем свидетельствует выявление в биоптате почки большинства больных депозитов C3-фракции комплемента и пропердина [23]. В последние годы получены указания на важную роль лектинового (третьего) пути активации комплемента в патогенезе почечного повреждения при IgA-вакулите. Так, по данным некоторых авторов, выявление в ткани почки лектина, связывающего маннозу (MBL – mannose-binding lectin), а также MBL-ассоциированных сериновых протеаз (MASP – MBL-associated serine protease) прямо коррелирует с выраженностью мочевого синдрома и тяжестью морфологических изменений в почках [24].

По данным некоторых авторов, выявление ДОГ-IgA1 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве прогностического фактора, указывающего на высокий риск развития гломерулонефрита при IgA-вакулите. В частности, показано, что нарушение гликозилирования IgA1 наблюдается только у больных с поражением почек, а средний уровень ДОГ-IgA1 в данной группе достоверно выше, чем у здоровых лиц из группы контроля [25]. У пациентов без признаков гломерулонефрита средний уровень ДОГ-IgA1 достоверно не отличается от такового у здоровых добровольцев [25]. Кроме того, сывороточный уровень иммунных комплексов IgA1/IgG/sCD89 прямо коррелирует с активностью почечного поражения при IgA-вакулите [26].

Ключевое значение ДОГ-IgA1-содержащих иммунных комплексов для развития иммунокомплексного поражения

почек наиболее показательно демонстрируется на модели IgA-секретирующей миеломной болезни. Так, несмотря на гиперпродукцию IgA-парапротеина случаи развития IgA-вакулита при IgA-миеломе крайне редки, при этом поражение почек по типу мезангиопролиферативного IgA-гломерулонефрита развивается только у больных с дефектным гликозилированием IgA1 [27]. Эти данные позволяют рассматривать ДОГ-IgA1 как потенциальный биомаркер почечного поражения при IgA-вакулите, который в ближайшем будущем может стать доступным для рутинного использования с целью стратификации риска развития нефропатии [25].

Патогенез поражения кожи при IgA-вакулите

Несмотря на нозологическую общность различных органов проявлений IgA-вакулита, патогенетическое значение ДОГ-IgA1 в развитии внепочечных проявлений болезни, в частности кожного васкулита, представляется неопределенным. В настоящее время показано отсутствие достоверных различий уровня ДОГ-IgA1 в сыворотке крови у больных кожной формой IgA-вакулита и здоровых добровольцев [25]. Более того, не совсем понятна патогенетическая роль кожных IgA-депозитов как таковых, поскольку отложение IgA фиксируется не только в пораженной коже, но и в сосудах клинически здоровой кожи [28]. Так, в одном из наиболее крупных исследований [29], включавшем 262 больных с различными формами нефропатий, отложение IgA-депозитов в неизменной коже выявлено у 45 (17%) больных. У 33 (73%) из них отмечались признаки, характерные для IgA-нефропатии, – рецидивирующая макро- или микрогематурия и IgA-депозиты в биоптате почки [29]. Результаты данного исследования указывают на системный характер отложения IgA при первичной IgA-нефропатии, но разное патофизиологическое значение этого феномена для разных органов: в отличие от почек, в коже IgA-депозиты могут не сопровождаться клинически очевидным патологическим процессом. Сходные результаты получены рядом других авторов как при болезни Берже, так и при IgA-вакулите [28, 30, 31].

Как оказалось, субклиническое отложение IgA в сосудах клинически здоровой кожи присуще не только болезни Берже и IgA-вакулиту, но и алкогольному циррозу печени. Так, при алкогольном циррозе печени показана корреляция между отложением IgA в капиллярах печени и поверхностных сосудах кожи, при этом частота субклинического поражения сосудов кожи, по данным разных авторов, достигает 68–92% [32]. Значительно реже отложение IgA в сосудах неизменной кожи наблюдается при менее тяжелых формах алкогольной болезни печени (гепатит или стеатоз) и практически отсутствует при циррозе печени иной этиологии [32], что свидетельствует о важной роли печени в нарушении метаболизма IgA и специфическом вкладе алкоголя в выраженность данного нарушения.

В связи с этим представляют интерес данные отечественных авторов, касающиеся изучения факторов, предшествующих развитию или обострению поражения кожи при IgA-вакулите [33]. Так, среди наиболее частых факторов, вызывающих обострение кожного васкулита, неизменно оказывался прием алкоголя, который вызывал обострение кожного васкулита у каждого третьего больного [33]. Кроме того, у 21% больных прием алкоголя предшествовал первому эпизоду кожных высыпаний, т. е. выступал в роли возможного триггера болезни [33]. Механизм, опосредующий развитие кожного васкулита под действием алкоголя, недостаточно изучен. Тем не менее хорошо известно, что одно из многочисленных последствий воздействия алкоголя на ЖКТ – повышение проницаемости кишечной стенки для токсичных субстанций, в частности бактериальных эндотоксинов [34]. Последние являются структурным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий и по химической структуре представляют собой липополисахаридный комплекс.

Альтернативная концепция развития кожного васкулита при IgA-вакулите: роль бактериальных эндотоксинов

Способность эндотоксина индуцировать развитие кожного васкулита убедительно продемонстрирована еще в 1928 г. на модели реакции Шварцмана [35]. В локальной реакции Шварцмана (рис. 3) эндотоксин вводится внутрикочно, а затем, спустя сутки, – внутривенно. Шварцман показал, что вторая (внутривенная) инъекция вызывает на месте первого внутрикочного введения выраженную воспалительную инфильтрацию, кровоизлияние и геморрагический некроз вследствие тромбоза микрососудов. Внешне это проявляется геморрагиями и некротической сыпью. Генерализованная реакция Шварцмана возникает после двукратного (обычно через 24 ч) внутривенного введения эндотоксинов и характеризуется развитием картины ДВС-синдрома. Классическим клиническим примером действия подобного механизма является возникновение распространенной геморрагической сыпи при менингококковом сепсисе.

В конце 90-х годов прошлого века в работах отечественных авторов [36] впервые показано, что у больных IgA-вакулитом в периферической крови фиксируется эндотоксемия, при этом данный феномен носит транзиторный характер и хронологически совпадает с максимальной активностью кожного васкулита. Это дает основания предполагать, что в основе развития кожного васкулита при IgA-вакулите может лежать генерализованная реакция Шварцмана, связанная с транзиторными эпизодами системной эндотоксемии. Источником последней может быть любой инфекционный процесс слизистых оболочек, а также

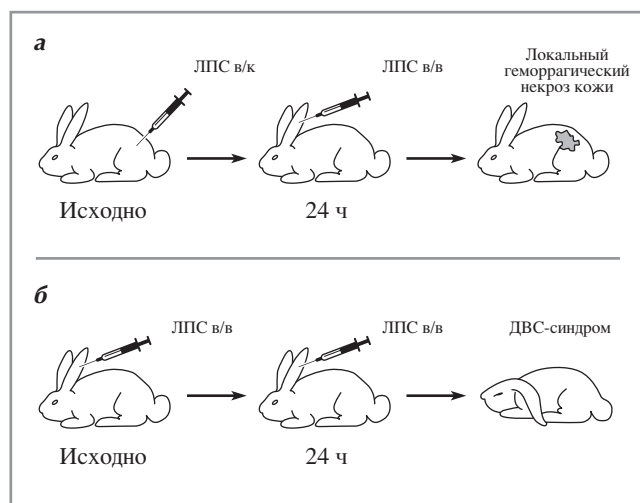


Рис. 3. Схема локальной (а) и генерализованной (б) реакции Шварцмана.

ЛПС – липополисахарид, ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, в/к – внутрикочно, в/в – внутривенно.

нарушение кишечной проницаемости для бактериальных эндотоксинов, поскольку их основным естественным резервуаром в организме человека является ЖКТ.

До настоящего времени изучение кишечной проницаемости при IgA-васкулите проводилось лишь в единичных исследованиях. Так, в работе бельгийских авторов [37] кишечная проницаемость для ЭДТА (Cr51) изучена у 9 детей с поражением почек в рамках болезни Берже ($n=4$) и IgA-васкулита ($n=5$). У всех больных отмечено достоверное повышение кишечной проницаемости, выраженность которого коррелировала с уровнем IgA-содержащих иммунных комплексов в сыворотке крови [38]. У четырех больных после достижения клинической ремиссии почечного поражения проведено повторное исследование, которое показало нормализацию кишечной проницаемости и уровня IgA-содержащих иммунных комплексов [38].

В другой работе отечественных авторов [33], использовавших в качестве маркера кишечной проницаемости овальбумин, нарушение барьерной функции кишечника выявлено у 20 из 34 больных, т. е. в 59% случаев. Представляет интерес тот факт, что в момент проведения исследования ни у кого из больных не отмечалось клинических признаков абдоминального синдрома. Сопоставление уровня кишечной проницаемости с клинической активностью системного васкулита показало [33], что подавляющее большинство больных (85%) с повышенной кишечной проницаемостью для овальбумина составляли лица с признаками активности системного васкулита (кожная пурпура, артралгии и/или активный гломерулонефрит). Таким образом, как периферическая эндотоксемия, так и нарушение кишечной проницаемости при IgA-васкулите носят транзиторный характер и хронологически совпадают с клинической активностью болезни, что может свидетельствовать о причинно-следственной связи [33, 36].

Причиной нарушения барьерной функции тонкой кишки при IgA-васкулите может быть латентно протекающий васкулит кишечной стенки или воспалительный процесс, индуцированный патогенной и/или условно-патогенной кишечной флорой. С логической точки зрения, инфекционное воспаление в кишечной стенке представляется наиболее правдоподобным объяснением как нарушения барьер-

ной функции кишечника, так и повышенного синтеза IgA, поскольку известно, что продукция IgA в В-лимфоцитах локальной иммунной системы слизистых оболочек закономерно возрастает при повышенной антигенной стимуляции или нарушении барьерной функции слизистых оболочек. Согласно этой концепции, повышенный синтез IgA при IgA-васкулите следует рассматривать не как фактор агрессии, а как защитный компенсаторный процесс, возникающий в ответ на увеличение потока бактериальных и алиментарных антигенов во внутреннюю среду организма и направленный на поддержание внутреннего гомеостаза. Важным аргументом в пользу данной концепции является aberrантное гликозилирование полимерного IgA1, которое, как указывалось выше, является своеобразной стигмой иммунного реагирования слизистых оболочек [20].

Заключение

В настоящее время имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о различном механизме органических поражений при IgA-васкулите. В патогенезе поражения почек ведущее значение имеет образование нефритогенных иммунных комплексов IgA1/IgG/sCD89, фиксирующихся на мембране мезангиоцитов и вызывающих развитие каскада провоспалительных реакций. В патогенезе кожного поражения роль IgA1-депозитов представляется менее очевидной. Более вероятен иной механизм поражения сосудов кожи, связанный с развитием системной эндотоксемии вследствие инфекционного поражения слизистых оболочек и/или нарушения барьерной функции ЖКТ. Тем не менее оба обсуждаемых механизма могут быть патогенетически опосредованы одним и тем же инфекционным процессом слизистых оболочек. При этом гиперпродукция IgA1 и его дефектное O-гликозилирование сопровождаются образованием иммунных комплексов IgA1/IgG/sCD89 и иммунокомплексным поражением почек, в то время как системная эндотоксемия ведет к эндотоксин-опосредованному повреждению сосудистого эндотелия и развитию кожного васкулита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Heberden W. Commentaries on history and cure diseases. London; 1802.
- Schönlein JL, in: Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie. Vol. 2. 3rd ed. Würzburg: Herisau; 1837. P. 48.
- Henoch EH. Über eine eigenthümliche form von purpura. *Berl Klin Wochenschr*. 1874;11:641-643.
- Henoch EH. Die hamorrhagische diathese-purpura. In: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin: Hirschwald; 1895. Bd 9. S. 847.
- Osler W. The Visceral Lesions of Purpura and Allied Conditions. *Brit Med J*. 1914;1:517.
- Frank E. Hamorrhagische Diathesen. In: Schittenhelm Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Springer; 1925.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):187-192.
- Насонова В.А. Геморрагический васкулит (Болезнь Шенлейна–Геноха). Москва: Медгиз; 1959. 175 с. [Nasonova VA. *Gemorragicheskiiy vaskulit* (Bolezny' Shenleya–Genokha) [Hemorrhagic vasculitis (Schönlein-Henoch disease)]. Moscow: Medgiz; 1959. 175 p. (In Russ.)].
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol*. 1968;74:694-695.
- Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ, et al. Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am J Med*. 1980;69(6):859-866.
- Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:821-832. doi: 10.1038/nri3322
- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S56-61. doi: 10.1007/s10875-007-9163-2
- Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol*. 2007;157:134-138. doi: 10.1159/000102455
- Heineke MH, Ballering AV, Jamin A. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1246-1253. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.009

16. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K, Kobayashi Y. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:2048-2054.
17. Novak J, Julian BA, Tomana M, et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008;28:78-87. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
18. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int*. 2001;59:823-834. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059003823.x
19. Waldo FB. Is Henoch-Schönlein purpura the systemic form of IgA nephropathy? *Am J Kidney Dis*. 1988;12(5):373-377.
20. Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3520-3528. doi: 10.1681/ASN.2006060658
21. Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo M, et al. Fcα receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med*. 2000;191:1999-2009.
22. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Macher MA, Baudouin V, Alberti C, Loirat C, Monteiro RC, Peuchmaur M. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:327-337.
23. Wyatt RJ. The complement system in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: functional and genetic aspects. *Contrib Nephrol*. 1993;104:82-91.
24. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA-nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1984-1990.
25. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Schönlein-Henoch purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:930-934.
26. Vuong MT, Hahn-Zoric M, Lundberg S, et al. Association of soluble CD89 levels with disease progression but not susceptibility in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2001;78:1281-1287.
27. Van der Helm-van Mil AH, Smith AC, Pouria S, et al. Immunoglobulin A multiple myeloma presenting with Henoch-Schönlein purpura associated with reduced sialylation of IgA1. *Br J Haematol*. 2003;122(6):915-917.
28. Van Hale HM, Gibson LE, Schroeter AL. Henoch-Schönlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 Pt 1):665-670.
29. Faillie-Kuyper EH, Kater L, Kuijten RH, et al. Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Kidney Int*. 1976;9(5):424-429.
30. Thompson AJ, Chan YL, Woodroffe AJ, et al. Vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Pathology*. 1980;12(3):407-413.
31. Hené RJ, Velthuis P, van de Wiele A, et al. The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1986 Apr;146(4):745-749.
32. Saklayen MG, Schroeter AL, Nafz MA, Jalil K. IgA deposition in the skin of patients with alcoholic liver disease. *J Cutan Pathol*. 1996;23(1):12-18.
33. Мухин Н.А., Гуляев С.В., Кривошеев О.Г. и др. Клиническое и прогностическое значение поражения желудочно-кишечного тракта при системных сосудистых пурпурах. *Терапевтический архив*. 2003;75(2):50-54 [Mukhin NA, Gulyaev SV, Krivosheev OG, et al. Clinical and prognostic implications of gastrointestinal tract lesions in systemic vascular purpuras. *Tерапевтический Архив* = *Therapeutic Archive*. 2003;75(2):50-54 (In Russ.)].
34. Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(4):575-592.
35. Schwartzman G. A new phenomenon of local skin reactivity to B. Typhosus culture filtrate. *Exptl Biol Med*. 1928;25(7):560-561.
36. Кривошеев О.Г. Системные сосудистые пурпуры – клинико-этиологические варианты: Дис. канд. мед. наук. Москва; 1999 [Krivosheev OG. *Sistemnye sosudistye purpury – kliniko-etologicheskie varianty* [Systemic vascular purpuras: clinical and etiologic types]. Dis. ... kand. med. sci. Moscow; 1999 (In Russ.)].
37. Davin JC, Forget P, Mahieu PR. Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77(1):118-124.
38. Davin JC, Mahieu PR. Sequential measurements of intestinal permeability to [51Cr] EDTA in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Nephron*. 1992;60(4):498-499.

Поступила 21.07.2018

Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде

А.К. ЕРЕМКИНА, Н.Г. МОКРЫШЕВА, Е.А. ПИГАРОВА, С.С. МИРНАЯ

ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Высокая распространенность и негативные последствия дефицита витамина D, включая патологию костной ткани, а также множество социально значимых острых и хронических заболеваний, представляют проблему для широкого круга специалистов во всем мире. Беременные и кормящие женщины, дети и подростки относятся к группам риска по возникновению дефицита витамина D, что подтверждается результатами многих эпидемиологических исследований. Витамин D играет важную роль в обеспечении системы мать–плацента–плод, включая имплантацию, формирование плаценты, эмбриогенез, интра- и постнатальный периоды. Анализ литературы свидетельствует о негативном влиянии низких уровней 25(OH)D на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье новорожденных. Дефицит витамина D ассоциирован с такими состояниями, как плацентарная недостаточность, невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, синдром задержки роста плода, низкая масса тела при рождении, повышенный риск аутоиммунных заболеваний и др. Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты витамина D. Отдельный интерес представляют эпигенетические модификации и как следствие фетальное программирование, ассоциированное с уровнем 25(OH)D. В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы профилактики недостаточности витамина D среди женщин разных этнических групп, дозы и оптимальные сроки начала терапии у беременных, длительность применения и влияние на гестацию, роды. Коррекция недостаточности витамина D способствует улучшению исходов беременности и сохранению здоровья детей. Однако результаты исследований остаются противоречивыми и не позволяют однозначно судить об эффективных дозах и безопасности витамина D. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования в целях изучения терапевтического потенциала витамина D и создания четких рекомендаций по восполнению его дефицита у беременных и кормящих женщин.

Ключевые слова: 25(OH)D; 1,25(OH)₂D; дефицит/недостаточность витамина D, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, эпигенетика, фетальное программирование.

Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes

A.K. EREMKINA, N.G. MOKRYSHEVA, E.A. PIGAROVA, S.S. MIRNAYA

National Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

A high prevalence of vitamin D deficiency and its negative consequences for health is identified as area of primary concern for scientists and clinicians worldwide. Vitamin D deficiency affects not only bone health but many socially significant acute and chronic diseases. Observational studies support that pregnant and lactating women, children and teenagers represent the high risk groups for developing vitamin D deficiency. Current evidence highlights a crucial role of vitamin D in providing the fetal life-support system and fetus development, including implantation, placental formation, intra- and postpartum periods. Hypovitaminosis D during pregnancy is associated with a higher incidence of placental insufficiency, spontaneous abortions and preterm birth, preeclampsia, gestational diabetes, impaired fetal and childhood growth, increased risk of autoimmune diseases for offsprings. Potential mechanisms for the observed associations contain metabolic, immunomodulatory and antiinflammatory effects of vitamin D. Epigenetic modifications in vitamin D-associated genes and fetal programming are of particular interest. The concept of preventing vitamin D deficiency is actively discussed, including supplementation in different ethnic groups, required doses, time of initiation and therapy duration, influence on gestation and childbirth. An adequate supply of vitamin D during pregnancy improves the maternal and fetal outcomes, short and long term health of the offspring. Still current data on relationship between maternal vitamin D status and pregnancy outcomes remains controversial. The large observational and interventional randomized control trials are required to create evidence-based guidelines for the supplementation of vitamin D in pregnant and lactating women.

Keywords: 25(OH)D; 1,25(OH)₂D; vitamin D deficiency/insufficiency, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, placental insufficiency epigenetics, fetal programming.

ГСД – гестационный сахарный диабет
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
ИР – инсулинорезистентность
ИФН-γ – интерферон-γ
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НБ – невынашивание беременности
ОШ – отношение шансов
ПТГ – паратгормон
ПТГнП – паратгормон-подобные пептиды
СД1 – сахарный диабет 1-го типа
СКО – среднее квадратичное отклонение

УФ – ультрафиолет
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ВМС – количество минерализованной ткани в граммах
DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
FGF23 – фактор роста фибробластов 23
PlGF – плацентарный фактор роста
Th – Т-хелперы
T_{reg} – Т-регуляторные клетки
VDBP – витамин-D-связывающий белок
VEGF – фактор роста сосудов эндотелия

Витамин D относится к ключевым регуляторам фосфорно-кальциевого обмена, его достаточный уровень предотвращает развитие рахита у детей и остеопении

у взрослых. Однако функции витамина D не ограничиваются «классическими» костными эффектами, он влияет на множество других физиологических процессов в организ-

ме, включая регуляцию клеточного роста и пролиферации, синтез и секрецию инсулина, иммуномодулирующее действие и др. Недостаточность и дефицит витамина D существуют во всем мире, и в отдельных популяциях распространенность может достигать 100% [1]. Беременные и кормящие женщины, дети и подростки относятся к группам риска по развитию недостаточности витамина D. Низкие показатели 25(OH)D наблюдаются более чем у половины матерей и новорожденных практически повсеместно [2]. Современные наблюдательные исследования свидетельствуют об ассоциации дефицита витамина D со множеством неблагоприятных перинатальных, фетальных и неонатальных исходов: плацентарной недостаточностью, преэклампсией, гестационным сахарным диабетом (ГСД), синдромом задержки роста плода, низкой массой тела при рождении, повышенным риском аутоиммунных заболеваний. Кроме того, дефицит витамина D может приводить к негативным последствиям для здоровья детей в отсроченном постнатальном периоде [3]. Согласно современным представлениям, для предупреждения осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D во время беременности, женщинам рекомендуется поддержание уровня 25(OH)D в крови >30 нг/мл. Большая часть поливитаминных комплексов, широко используемых во всем мире, содержит намного меньше рекомендованной суточной дозы витамина D (в среднем 300–500 МЕ), что указывает на необходимость дополнительного приема препаратов витамина [1]. В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы профилактики недостаточности витамина D среди женщин разных этнических групп, дозы и оптимальные сроки начала терапии у беременных, длительность применения и влияние на гестацию, роды, состояние плода и новорожденного.

Биосинтез и метаболизм витамина D

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов, однако вследствие широкого спектра физиологических эффектов и сходства со стероидными биологически активными веществами по структуре и путям рецепторного сигналинга он представляет собой скорее гормон. Витамин D содержится в определенных продуктах питания (жирные сорта рыбы, рыбий жир, яйца и др.), но его объем относительно остальных питательных веществ сравнительно небольшой [1]. В основном витамин D образуется путем фотохимического синтеза под действием ультрафиолета (УФ), который способствуют переходу 7-дегидрохолестерина в 9,10-секостерол – превитамин D₃ [4]. У растений синтез витамина D₂ (эргокальциферол) из провитамина D₂ (эргостерол) происходит схожим образом в результате воздействия УФ [5]. Человек способен усваивать витамины D₂ и D₃, однако витамин D₂ характеризуется меньшей биологической активностью, а способностью к синтезированию в коже обладает только витамин D₃. Витамин D₃ поступает в системный кровоток через систему мелких капилляров. В крови его большая часть связывается с витамин-D-свя-

зывающим белком (VDBP), остальное – с альбумином и липопротеидом – и транспортируется в печень. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) витамин D₃ путем гидроксирования превращается в первый активный метаболит – 25-гидроксивитамин D (25(OH)D – кальцидиол) [6]. Следующим этапом при помощи VDBP 25(OH)D поступает в почки и взаимодействует с эндцитозными рецепторами клеток проксимальных канальцев – мегалином и кубилином, которые реабсорбируют 25(OH)D из клубочкового фильтрата. 25(OH)D гидроксилируется в почках посредством митохондриального фермента цитохрома P450 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) до биологически активного метаболита – кальцитриола (1,25(OH)₂D) [4, 6]. В почках концентрация кальцитриола и активность 1 α -гидроксилазы, находящейся под контролем паратгормона (ПТГ), жестко регулируется отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием фермента высоким уровнем 1,25(OH)₂D и фактором роста фибробластов 23 (FGF23). Уровень 1,25(OH)₂D в сыворотке крови также контролируется ферментом цитохрома P450 – 24-гидроксилазой (CYP24A1), который трансформирует кальцитриол в биологически неактивные и растворимые в воде метаболиты – 24,25-дигидроксивитамин D и кальцитроевую кислоту [7].

Биологическая активность кальцитриола опосредуется через ядерный рецептор витамина D (VDR), который в свою очередь образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR). Образование комплекса 1,25(OH)₂D/VDR/RXR обуславливает взаимодействие VDR с витамин D-регуляторными элементами промоторов целевых генов, регулируя, таким образом, транскрипцию и биосинтез соответствующих белков [8].

Обнаружено, что экспрессия VDR происходит в различных тканях, при этом белок CYP24A1 присутствует во всех клетках, содержащих VDR. Таким образом, экстракренальная продукция 1,25(OH)₂D осуществляется в моноцитах, макрофагах, кератиноцитах, клетках легких, молочной железы, толстого кишечника, плаценты и др. Очевидно, что продуцируемый вне почек 1,25(OH)₂D не оказывает влияния на концентрацию витамина в сыворотке крови и, в меньшей степени, зависит от гомеостатических регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, таких как ПТГ и сывороточный кальций. Вероятно, ренальная продукция 1,25(OH)₂D направлена на реализацию «классических» эффектов витамина D, в то время как экстракренальная – на осуществление других биологических функций, таких как регуляция роста и дифференцировки клеток, иммуномодулирующее действие, воспалительная реакция [9, 10].

Физиологические изменения метаболизма витамина D во время беременности

Во время беременности метаболизм витамина D в организме матери претерпевает ряд физиологических изменений для обеспечения здорового развития плода. Корреляция между содержанием витамина D в организме матери и плода подчеркивает важность поддержания его адекватного уровня в период беременности. Наблюдательные

Сведения об авторах:

Мокрышева Наталья Георгиевна – д.м.н., проф., зав. отд-нием патологии околощитовидных желез

Пизарова Екатерина Александровна – к.м.н., в.н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

Мирная Светлана Сергеевна – к.м.н., н.с. отд-ния патологии околощитовидных желез

Контактная информация:

Еремкина Анна Константиновна – к.м.н., с.н.с. отд-ния патологии околощитовидных желез; тел.: +7(495)500-00-63; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

исследования по всему миру свидетельствуют о взаимосвязи между низким содержанием витамина D и неблагоприятным исходом беременности и развитием плода [11–13]. Во время беременности повышается реабсорбция кальция в кишечнике матери, данный процесс сохраняется на протяжении всей беременности и снижается после родоразрешения. По данным К.О. О'Brien и соавт., абсорбция кальция во время беременности составляет $15,30 \pm 5,53$ ммоль/сут, а через 3–4 нед после родов у нелактирующих женщин – $8,09 \pm 5,18$ ммоль/сут. Увеличение абсорбции кальция связывают прежде всего с двукратным увеличением содержания кальцитриола и повышением экспрессии в кишечнике кальбидина – витамин D-зависимого кальций-связывающего протеина [14]. Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови увеличивается начиная с ранних сроков беременности и достигает наивысшего уровня в III триместре, в 2 или 3 раза превышая значения аналогичных показателей у небеременных женщин [15]. Рост уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в период беременности может зависеть от доступности субстрата $25(\text{OH})\text{D}$, однако причины и внутренние механизмы данного процесса до конца не изучены. Регуляция метаболизма витамина D у беременной женщины в основном зависит от активности 1α -гидроксилазы почек, уровень которой также значимо увеличивается [16]. Эксперименты на нефрэктомизированных крысах продемонстрировали, что значимое повышение содержания $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови во время беременности зависит от состояния функции почек [17]. Результаты исследований беременных женщин также подтвердили более низкую концентрацию циркулирующего $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у пациенток с удаленной или отсутствующей почкой на гемодиализе [14]. B.W. Hollis и C.L. Wagner предположили, что повышение активности 1α -гидроксилазы в почках связано не только с классическими регуляторами, такими как кальций, фосфор и ПТГ, но и, вероятно, происходит под воздействием других факторов [18]. Поскольку рост концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на ранней стадии беременности наблюдается до повышения уровня ПТГ, существует мнение, что он не является основным регулятором 1α -гидроксилазы в почках на данном этапе [19]. Повышение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ частично может быть обусловлено кальцитонином, который стимулирует транскрипцию 1α -гидроксилазы в почках [20]. Важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и повышении активности 1α -гидроксилазы почек играют ПТГ-подобные пептиды (ПТГпП; parathyroid hormone-related protein — PTHrP), эстрадиол, пролактин и плацентарный лактоген, уровни которых значимо повышаются по достижении III триместра [19]. Эксперименты на животных показали, что плацента содержит фермент CYP27B1 и продуцирует $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Его синтез продемонстрирован на примере децидуальных, плацентарных и эмбриональных клеток [21]. Плацента содержит рецепторы VDR, поэтому в первую очередь представляет собой еще и цель для синтезированного в ней кальцитриола [22].

Увеличение концентрации ПТГпП в сыворотке крови достигает максимальных значений в III триместре, что подтверждается результатами кордоцентеза. Синтез ПТГпП осуществляется в различных тканях плода и матери: плацента, амнион, децидуальная оболочка, околоплодные железы плода, молочные железы, пуповина. ПТГпП стимулируют 1α -гидроксилазу в почках, что приводит к увеличению концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Аминотерминальная часть молекулы пептида, структурно напоминающая ПТГ, стимулирует резорбцию костной ткани, усиливает реабсорбцию кальция почками и ускоряет транспорт кальция через

плаценту, а карбокситерминальная – подавляет активность остеокластов, предотвращая таким образом избыточную резорбцию костей [14].

До настоящего момента происхождение и роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в кровеносной системе плода остаются малоизученными. Экспрессия 1α -гидроксилазы в почках плода предполагает возможность в них синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который проявляет свое биологическое действие посредством соединения с рецепторами VDR [23]. Эксперименты на крысах показали, что кальцитриол, в отличие от $25(\text{OH})\text{D}$, плохо проходит через плацентарный барьер [24], поэтому уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ плода обычно ниже, чем в крови матери. Низкая концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у плода отражает низкую концентрацию ПТГ и высокую концентрацию фосфора, которые вместе подавляют почечную 1α -гидроксилазу. Хотя уровень ПТГпП в кровеносной системе плода возрастает, по-видимому, он в меньшей степени способен стимулировать почечную 1α -гидроксилазу, чем ПТГ [25]. В работе B.E. Young и соавт. не выявлено связи между концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови матери и пуповинной крови плода, что подтверждает предположение о том, что синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках плода полностью зависит от концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови матери [26]. Несмотря на активный рост концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, содержание $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме крови матери остается относительно стабильным. Содержание $25(\text{OH})\text{D}$ в крови матери коррелирует с аналогичными показателями в пуповинной крови, что доказывает проницаемость плаценты для этого вещества [27].

Витамин D: эпигенетическое моделирование

Эпигенетические механизмы влияют на экспрессию гена без изменения последовательности ДНК; к ним относят модификацию гистонов, некодирующие микро-РНК и метилирование ДНК. В настоящее время эпигенетические модификации признаны в качестве фундаментальных процессов, оказывающих существенное влияние на эмбриональное развитие и здоровье человека в постнатальном периоде [28]. Сложная система метаболизма витамина D, включая гетеродимерный комплекс $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}/\text{RXR}$ и ферменты, регулирующие его активность, лежат в основе эпигенетической модуляции [29].

Изначально взаимосвязь между уровнем витамина D и эпигенетическими изменениями у потомства продемонстрирована в экспериментах на животных. Модифицированная экспрессия генов и геномных путей вследствие низких уровней $25(\text{OH})\text{D}$ способна приводить к различным заболеваниям взрослых особей, т. е. влиять на фетальное программирование. Впервые теория об эпигенетическом фетальном программировании выдвинута D.J. Barker и соавт. [30]. В исследовании G.S. Morris и соавт. у детенышей крыс, рожденных от самок с низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$, отмечались задержка развития миокарда, уменьшение его размеров, а содержание миофибрилярного белка снизилось на 15% [31]. Низкое содержание витамина D в рационе беременных крыс стимулировало нефрогенез у потомков, отмечалось увеличение количества нефронов на 20% и снижение размера почечных частиц, в отличие от самок с достаточными уровнями $25(\text{OH})\text{D}$. Различий в массе и объеме почек не выявлено [32]. Эти данные подтверждают роль витамина D в фетальном программировании и плацентарном развитии. J. Хуе и соавт. выявили изменения метилирования ДНК в двух поколениях мышей, рожденных от особей с недостатком витамина D, что свидетельствует о долгосрочном воздействии на эпигеном [33].

Исследования на людях пока немногочисленны. К.М. Jung и соавт. обнаружили существенные вариации в метилировании ДНК пуповинной крови новорожденных со сравнительно достаточной (>19,9 нг/мл) или пониженной концентрацией 25(ОН)D [34]. Однако в другом крупном исследовании ($n=1416$) взаимосвязи между концентрациями 25(ОН)D матери и метилированием ДНК клеток пуповинной крови не выявлено [35]. А. Hossein-nezhad и соавт. изучали влияние уровня витамина D и приема его препаратов на экспрессию генома в лейкоцитах. Авторами обнаружено, что повышение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови связано с по меньшей мере 1,5-кратным изменением экспрессии 291 гена. При этом необходимо отметить, что указанные гены обладают множеством биологических функций и участвуют более чем в 160 патогенетических путях, ассоциированных со злокачественным ростом, аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [36]. Y. Zhou и соавт. показали, что экзогенный прием витамина D способствовал изменению метилирования ДНК в генах, кодирующих ферменты CYP. Пациенты, у которых отмечалось значимое повышение 25(ОН)D на фоне терапии, характеризовались значительно более низкими уровнями метилирования ДНК в области промотора CYP2R1 (8% против 30% у лиц, не ответивших на терапию; $p=0,004$) и CYP24A1 (13% против 32% у не ответивших; $p=0,001$) [37].

Эпигенетические модификации могут также влиять на экспрессию генов, участвующих в метаболизме витамина D, и, следовательно, оказывать непосредственное действие на его уровень в сыворотке крови. Гиперметилирование промоторной области обычно связано с ингибированием гена и снижением его экспрессии, гипометилирование – наоборот, с увеличением экспрессии [28]. Гипометилирование гена CYP2R1 в печени, кодирующего 25-гидроксилазу для продукции 25(ОН)D, может объяснять увеличение экспрессии CYP2R1 и последующее увеличение уровней 25(ОН)D. Гиперметилирование и сопутствующая пониженная экспрессия гена CYP24A1, кодирующего фермент катаболизма витамина D, приводит к увеличению концентрации 1,25(ОН)₂D [37]. Интересно, что во время беременности наблюдается гиперметилирование CYP24A1 в плаценте. Это эпигенетическое разделение обратной связи катаболизма витамина D, вероятно, необходимо для усиления биологической доступности 1,25(ОН)₂D [22].

Распространенность недостаточности/дефицита витамина D среди беременных женщин

В настоящее время недостаточность и дефицит витамина D представляют собой пандемию, затрагивающую большую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей. Консенсус в определении дефицита витамина D отсутствует, однако большинство экспертов, в том числе специалисты Российской ассоциации эндокринологов, расценивают уровни 21–29 нг/мл (50–74 нмоль/л) как недостаточность витамина D, а уровень <20 нг/мл (<50 нмоль/л) – как его дефицит [1].

Беременные и кормящие женщины, несмотря на повсеместный прием поливитаминных комплексов, относятся к группе риска по дефициту витамина D. Дефицит витамина D во время беременности наблюдается во многих популяциях по всему миру и часто ассоциируется с неблагоприятными исходами как для матери, так и для ребенка [13]. Имеющиеся совокупные данные по пяти крупным

регионам планеты показывают, что дефицит витамина D наблюдается более чем у половины матерей и новорожденных [2]. В ряде европейских исследований выявлена распространенность дефицита витамина D на уровне 10% в многонациональной когорте пациентов из Швеции [38], 35% в Великобритании [39], 50% в Германии [27]. В большой многонациональной когорте беременных женщин и их детей в Нидерландах уровень 25(ОН)D определен в сыворотке 7256 беременных женщин примерно на 20-й неделе гестации и в 5023 неонатальных образцах пуповинной крови. Авторы обнаружили, что у 26% матерей и 46% новорожденных концентрация 25(ОН)D составила <10 нг/мл (25 нмоль/л), что соответствует выраженному дефициту [40]. Метаанализ, посвященный распространенности низкого уровня витамина D среди беременных женщин ($n=2649$) в Средиземноморском регионе, выявил, что в среднем его недостаточность/дефицит отмечается в 50–65% случаев. При этом в различных регионах разброс по показателям в группах недостаточности витамина D (25(ОН)D (20–30 нг/мл или 50–75 нмоль/л) составил от 9 до 41%, тогда как дефицит витамина D (<20 нг/мл или <50 нмоль/л) варьировал от 23 до 90% [13]. Результаты для других континентов: разброс данных составил от 15 до 35% в Австралии [41] и около 50% в Северной Америке [42]. Поэтому становится очевидным, что даже в странах с достаточной инсоляцией отсутствие превентивных мер в сочетании с социокультурными факторами способствует высокой распространенности этого состояния [13].

Сезонные изменения также отражаются на материнских показателях 25(ОН)D [43]. Кроме того, сезонность (на момент рождения) влияет на концентрацию 25(ОН)D у новорожденных, особенно для стран с высокими широтами. Исследование, проведенное в Дании, показало, что в течение лета отмечалось почти 100% увеличение уровней 25(ОН)D по сравнению с родившимися зимой [44]. В крупном исследовании UK Biobank study, в котором проанализированы данные 450 тыс. участников из Великобритании, продемонстрировано, что масса тела при рождении и рост во взрослом возрасте значимо коррелируют с сезоном при рождении. Лица, рожденные в летние месяцы, имели значительно более высокую среднюю массу тела при рождении и характеризовались большим ростом во взрослом возрасте по сравнению с родившимися в течение оставшейся части года [45]. Принимая во внимание, что показатели витамина D плода зависят от материнских, становится очевидным, что поддержание адекватного уровня витамина D во время беременности ассоциировано с более благоприятными исходами беременности.

Более темный оттенок кожи относится к факторам риска по развитию и длительному сохранению дефицита витамина D, что связано с УФ-блокирующим эффектом повышенного содержания меланина в темной коже [46]. В зависимости от оттенка, лицам с темной кожей может потребоваться в 5–10 раз более длительное воздействие УФ, чем представителям европеоидной расы, чтобы синтезировать такое же количество витамина D [46].

К другим факторам риска, связанным с дефицитом витамина D, относятся: низкий уровень физической активности, режим питания и диетические ограничения, прием лекарственных препаратов (например, противоэpileптические, противогрибковые средства, глюкокортикоиды), почечная и печеночная недостаточность, синдром мальабсорбции [1]. Большая часть упомянутых выше работ выявила связь недостаточности/дефицита витамина D с возникновением осложнений во время беременности. Далее представлены сведения о возможных неблагоприятных

последствиях, ассоциированных с низкими показателями 25(ОН)D в организме матери и ребенка.

Влияние дефицита витамина D на организм матери

Витамин D и плацентарная недостаточность

Витамин D участвует в регуляции генов, необходимых для раннего развития плаценты. 1,25(ОН)₂D увеличивает экспрессию эндотелиального сосудистого фактора роста. Согласно данным литературы, у беременных женщин с уровнем 25(ОН)D <20 нг/мл отмечаются более низкие показатели плацентарного фактора роста, что, в свою очередь, может приводить к развитию преэклампсии и задержке роста плода [47]. Экспрессия плацентарного VDR также относится к одним из важнейших регуляторов роста плаценты и плода [48]. 1,25(ОН)₂D плаценты регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте и увеличивает плацентарное производство половых стероидов [49, 50]. Экспрессия гена, определяющего развитие половых органов (*HOXA10*), имеет важное значение для развития эндометрия и способствует имплантации эмбриона [49, 51]. 1,25(ОН)₂D стимулирует секрецию плацентарного лактогена и регулирует экспрессию *HOXA10* в стромальных клетках эндометрия человека [51].

Дисрегуляция роста плаценты приводит к плацентарной сосудистой недостаточности и развитию в ней воспалительной реакции, что относится к дополнительным факторам риска развития преэклампсии и связанных с ней осложнений. Воспалительные изменения в плацентарной ткани развиваются вследствие дисрегуляции провоспалительных цитокинов, в том числе контролируемых витамином D посредством VDR [52]. Витамин D ингибирует пролиферацию Т-хелперов 1-го типа (Th1) и снижает продукцию провоспалительных цитокинов Th1: интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерферон-γ (ИФН-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), а также цитокинов Т-хелперов 9 (Th9) – ИЛ-9 и Т-хелперов 22 (Th22) – ИЛ-22. С другой стороны, он стимулирует пролиферацию Т-хелперов 2-го типа (Th2) и секрецию противовоспалительных цитокинов Th2 (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13), оказывающих протективные эффекты на течение беременности. Th17-клетки, влияющие на аутоиммунный ответ, также находятся под контролем витамина D [53, 54]. Роль Th-1 цитокинов при невынашивании беременности объясняется непосредственным эмбриотоксическим действием ИФН-γ и ФНО-α. Также ИЛ-1 и ФНО-α участвуют в регуляции апоптоза клеток трофобласта, продукции протеаз, биосинтеза простагландинов [55]. 1,25(ОН)₂D индуцирует экспрессию TLR-рецепторов дендритных клеток (CD14), непосредственно блокирующих инфекционный агент. Согласно проводимым исследованиям, отсутствие толерантности плода также опосредовано Th1-клетками. Низкие уровни противовоспалительных ИЛ-10 и повышенное соотношение Th1-цитокинов/ИЛ-10 отмечаются у женщин с самопроизвольным абортom [56].

Витамин D и инфекции половых путей

Физиологически протекающая беременность характеризуется эффективными противомикробными и противовоспалительными реакциями в системе эмбрион – плацента. Адекватные уровни витамина D усиливают антимикробные реакции не только в половых путях, но и в плаценте [57]. Синтезированный в плаценте 1,25(ОН)₂D активирует выработку антимикробных пептидов – кателицидинов.

При изучении влияния кателицидинов на изолированные человеческие клетки трофобласта установлено, что клеточный антибактериальный ответ непосредственно стимулируется витамином D [58].

Бактериальный вагиноз – относительно распространенная инфекция половых органов, которая встречается у 15–20% беременных женщин. Дефицит витамина D связан с повышенным риском бактериального вагиноза [57], который может приводить к нарушению репродуктивных функций, потере плода, преждевременным родам [59]. В одном исследовании 440 беременных женщин, у которых уровень сывороточного 25(ОН)D составил <30 нг/мл, частота бактериального вагиноза возрастала в три раза [60].

Витамин D и преэклампсия

Преэклампсия – специфическое осложнение беременности, возникающее после 20-й недели гестации и характеризующееся возникновением артериальной гипертензии (≥140/90 мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией (≥0,3 г/л). В основе патогенеза преэклампсии лежат плацентарная и эндотелиальная дисфункция, а также выраженный воспалительный ответ, нарушающие обмен веществ между организмом матери и плодом. Преэклампсия может приводить к серьезным негативным последствиям как для матери (эклампсия, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек головного мозга, нарушение внутримозгового кровотока), так и для плода (гипоксия и задержка внутриутробного развития и роста, антенатальная гибель) [61]. Частота преэклампсии составляет около 2–8% среди беременностей на сроке гестации более 20 нед [62]. Возможности терапии резко ограничены, основной тактикой остается экстренное родоразрешение. Сведения о точных предикторах развития преэклампсии остаются противоречивыми [61]. Предполагается, что витамин D играет значительную роль в контроле иммунного ответа плода по отношению к плаценте, однако патогенетические механизмы, связывающие дефицит витамина D с преэклампсией, до конца не изучены [63].

Известно, что материнские физиологические уровни 25(ОН)D модифицируют транскрипцию генов плаценты, что приводит к снижению антиангиогенных факторов роста: VEGF-R1 (Flt-1), известного как FMS-подобная тирозинкиназа, VEGF-R2 (Flk-1, KDR), VEGF-R3 (Flt-4) и эндоглина. sFlt-1 – белок, вырабатываемый плацентой, представляет собой укороченную форму рецептора Flt-1, лишенную трансмембранного и внутрицитоплазматического доменов. Белок sFlt-1 способен связывать ангиогенные фактор роста сосудов эндотелия (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), необходимые для роста сосудов, и тем самым приводит к нарушению ангиогенеза. При нормально протекающей беременности уровень sFlt-1 остается стабильно низким вплоть до 33–36-й недели, после чего он значимо возрастает вплоть до родов. Напротив, при преэклампсии уровень sFlt-1 повышен, а уровни VEGF и PlGF снижены [64]. Для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, которые поддерживаются соотношением, ангиогенных и антиангиогенных факторов. По результатам исследования R. Romero и соавт., возникающая при плацентарной недостаточности гипоксия может регулировать экспрессию PlGF в плацентарной ткани, увеличивая продукцию sFlt-1 [65].

Частота преэклампсии обратно коррелирует с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови. В исследовании M.L. Mulligan и соавт. обнаружено пятикратное увеличение частоты пре-

эклампсии у беременных женщин с уровнем витамина D <15 нг/мл по сравнению с беременными женщинами с его нормальными показателями [66]. В другом исследовании продемонстрировано снижение вероятности тяжелой формы преэклампсии на 38% при каждом повышении уровня 25(OH)D сыворотки на 4 нг/мл (10 нмоль/мл) [60]. Н. Mirzakhani и соавт. выявили, что частота преэклампсии, у женщин на ранних и поздних сроках беременности с уровнем 25(OH)D >30 нг/мл составила 2,25% случаев, по сравнению с 11,92% в группе с его недостаточностью/дефицитом [скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,96] [67].

Противоречивые результаты других исследований ограничивают возможность сделать выводы о том, в какой степени недостаточность витамина D вносит вклад в развитие преэклампсии [68, 69]. В ряде работ изучался потенциал применения витамина D для снижения рисков преэклампсии. Одни исследования продемонстрировали снижение риска [67, 70, 71], в то время как другие не выявили влияния препаратов колекальциферола на риски заболевания [68, 72].

Предположительно, протективные эффекты витамина D на плацентарную васкуляризацию и ангиогенез реализуются начиная с ранних сроков гестации, поэтому решающее значение может иметь коррекция уровня 25(OH)D еще до наступления беременности. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие влияние низкого уровня витамина D на риск возникновения преэклампсии, что особенно важно для разработки профилактики данного заболевания.

Витамин D и спонтанные аборт, невынашивание беременности, кесарево сечение

По данным литературы, у женщин с физиологически протекающей беременностью и естественными неосложненными родами отмечается значительно более высокий уровень витамина D по сравнению с пациентками, перенесшими спонтанные аборт [73].

В литературе обсуждается роль недостатка витамина D и, как следствие, недостаточное проявление его иммуносупрессивных свойств в патогенезе привычного невынашивания беременности (НБ). В качестве иммуномодулятора витамин D регулирует экспрессию VDR в активированных Т-клетках, продукцию Т-регуляторных клеток (Т-супрессоры, T_{reg}) и Th17. [74]. T_{reg} необходимы для обеспечения иммунной толерантности при поддержании нормальной беременности. При НБ количество T_{reg} снижено, а число провоспалительных Th17, наоборот, повышено. Дендритные клетки имеют решающее значение для дифференциации клеток Th17. 1,25(OH)₂D участвует в созревании дендритных клеток и опосредованно ингибирует пролиферацию клеток Th17. Витамин D также ингибирует Th17-специфический транскрипционный рецептор ретиновой кислоты – γt (ROR γt) и ИЛ-23R [75]. Кроме того, 1,25(OH)₂D может подавлять секрецию поляризованных цитокинов ИЛ-17, тем самым ингибируя действие клеток Th17 и увеличивая количество функционирующих T_{reg} [76]. Таким образом, витамин D может играть роль в балансе между T_{reg} и Th17 и, следовательно, влиять на риск НБ.

В работе N. Li и соавт. исследовались концентрации 25(OH)D и экспрессии VDR в децидуальных тканях пациентов с НБ ($n=30$). В группе НБ уровни 25(OH)D и трансформирующий фактор роста- β значительно снижены, тогда как ИЛ-17 и ИЛ-23 – наоборот, увеличены по сравнению с контрольной группой ($n=30$). Экспрессия VDR значительно снижена в группе НБ по сравнению с контролем.

Логистический регрессионный анализ показал значительную отрицательную корреляцию между 25(OH)D в децидуальных тканях и НБ [73].

M. Taheri и соавт. продемонстрировали положительные эффекты применения витамина D у пациенток с НБ в анамнезе. Проведено проспективное исследование 1683 беременных женщин, целью которого стало изучение взаимосвязи между уровнем 25(OH)D матери и риском последующего выкидыша, который отмечался у 58 пациенток. Риск выкидыша в случае дефицита витамина D значимо повышен в I триместре беременности. Необходимо отметить, что при концентрации витамина D >20 нг/мл выкидышей не отмечено (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,96–0,99) [77]. В другом исследовании B.W. Hollis и соавт. отмечено снижение риска преждевременных родов на 50% и частоты инфекционных осложнений у матери на 25% в группе получающих 4000 МЕ витамина D в сутки, по сравнению с женщинами, у которых терапия витамином D составляла 400–2000 МЕ/сут [78].

Имеется биологическое обоснование влияния недостаточности/дефицита витамина D на слабость родовой деятельности, так как кальцитриол способствует улучшению функции скелетных мышц. Таким образом, его дефицит может привести к ухудшению работы матки и скелетных мышц при родах [79]. А. Merewood и соавт. отметили увеличение вероятности первичного кесарева сечения у пациенток с дефицитом витамина D [80]. Однако результаты рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что восполнение дефицита витамина D не влияет на способ родоразрешения [78]. Имеющиеся данные относительно связи дефицита витамина D с повышенным риском кесарева сечения остаются противоречивыми [81, 82].

Витамин D и гестационный сахарный диабет

ГСД – заболевание, характеризующееся умеренной гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета. Согласно данным Международной федерации диабета, представленным в 2015 г., частота ГСД в мире составляет около 13,8% случаев беременности [83]. Женщины с ГСД подвергаются большему риску неблагоприятных исходов беременности, включая самопроизвольные аборт и преждевременные роды, гестоз, преэклампсию и эклампсию, рецидивирующие инфекции мочеполовых путей. ГСД оказывает негативное влияние на рост и развитие плода. При развитии ГСД на ранних сроках беременности возрастают риски врожденных пороков развития сердца и мозга плода. Появление ГСД в более поздние сроки (II–III триместры) приводит к чрезмерному росту плода (макросомии), гиперинсулинемии и постнатально может осложниться диабетической фетопатией [84].

Роль витамина D в риске возникновения и течения ГСД не до конца изучена, однако он влияет на толерантность к глюкозе во время беременности [85]. К потенциальным механизмам воздействия витамина D на метаболизм глюкозы относят: связывание 1,25(OH)₂D с VDR на β -клетках поджелудочной железы, экспрессия 1- α -гидроксилазы в β -клетках поджелудочной железы, индукция секреции инсулина β -клетками за счет увеличения внутриклеточного уровня кальция с помощью неселективных потенциал-зависимых кальциевых каналов, опосредованная активация кальций-зависимой эндопептидазы β -клеток, преобразующей проинсулин в инсулин. Кроме того, витамин D влияет на промотор гена инсулина и обеспечивает активацию его транскрипции. В культуре клеток поджелудочной железы

1,25(OH)₂D тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов в панкреатических островках, что может снижать инсулинорезистентность (ИР) и β-клеточный апоптоз [86].

Данные метаанализа S.Q. Wei и соавт., объединившего 12 исследований и 5615 участников, свидетельствуют о повышении риска ГСД среди женщин с субоптимальными уровнями витамина D <20 нг/мл (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,12–1,70) [87]. Схожие данные получены в других метаанализах 7 и 20 наблюдательных исследований, по результатам которых ОШ составило 1,61 (95% ДИ 1,19–2,17) и 1,45 (95% ДИ 1,15–1,83) соответственно [88, 89]. Однако существенные различия в дизайне исследований, в совокупности с недостаточным учетом внешних факторов (методика измерения, климатические и социокультурные особенности, размер выборки, возраст), в представленных метаанализах могли исказить истинные результаты. Результаты метаанализов не позволяют судить о причинно-следственных связях между 25(OH)D и ГСД. Вклад дополнительных факторов продемонстрирован в крупном метаанализе по Средиземноморскому региону, характеризующемуся высокой распространенностью гиповитаминоза D, несмотря на достаточную и эффективную инсоляцию. S. Kargas и соавт. выявили положительные корреляции уровня 25(OH)D со светлым цветом кожи, белой расой, степенью открытости участков кожи, экзогенным приемом витамина D матери и сезоном беременности (весна/лето); обратные взаимосвязи – с индексом массы тела и гестационным возрастом; противоречивые данные – по курению и социально-экономическому статусу [13]. Стоит отметить, что рандомизированное контролируемое исследование влияния витамина D на исходы беременности среди различных этнических групп выявило наличие повышенных рисков возникновения ГСД у латиноамериканских женщин при каждом повышении 25(OH)D на 1 нг/мл (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,03–1,11) [42]. J. Zhou и соавт. выявили наличие аналогичной связи в китайской когорте пациенток и связали свои неожиданные результаты с более пожилым возрастом и более высоким индексом массы тела в исследуемой популяции [90].

Вопрос о влиянии экзогенного приема витамина D на риск развития и течение ГСД также остается открытым. В исследовании S. Soheilykhah и соавт. установлено, что суточные дозы витамина D 200 МЕ неэффективны для снижения ИР, тогда как дозы 50 000 МЕ 1 раз в 2 нед значимо снижают ИР, достоверно влияя на уровень инсулина и индекс ИР НОМА-IR ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно) [38]. В 2016 г. опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включено 90 беременных женщин, имевших минимум один фактор риска развития ГСД. В основной группе ($n=46$) терапия витамином D проводилась в дозе 5000 МЕ в сутки до 26-й недели включительно, в группе контроля ($n=44$) женщины получали плацебо. По результатам исследования в группе контроля развитие ГСД оказалось статистически выше, чем в основной группе (35,9% против 10,9%; $p<0,005$) [91]. В исследовании на австралийской популяции с низким риском ГСД назначение малых (400 МЕ) и больших (5000 МЕ) доз витамина D с 14-й недели гестации не влияло на показатели гликемии в течение всей беременности [92]. M. Akbari и соавт. провели метаанализ 6 рандомизированных клинических исследований, посвященных влиянию экзогенного приема витамина D на параметры гликемии и липидный обмен у пациенток с ГСД. Результаты показали, что назначение препаратов витамина D значимо снижает индекс ИР НОМА-IR [СКО (среднеквадратичное отклонение) – 0,66; 95% ДИ от -1,14 до -0,18], индекс функциональной способности β-клеток поджелудочной железы НОМА-B (СКО –

0,52; 95% ДИ 0,79–0,25), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (СКО – 0,33; 95% ДИ 0,58–0,07) и значимо повышает количественный индекс проверки чувствительности к инсулину QUICKI (СКО – 0,73; 95% ДИ 0,26–1,20). Положительного эффекта на гликемию натощак, показатели инсулина, гликированного гемоглобина, общего холестерина и триглицеридов не выявлено [93].

Противоречивые результаты требуют проведения широких клинических исследований в различных когортах для изучения роли витамина D в возникновении ГСД. Кроме того, необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования в целях изучения терапевтического потенциала витамина D в отношении ГСД.

Влияние дефицита витамина D на развитие плода

Влияние дефицита витамина D на формирование скелета плода

Для нормальной минерализации скелета и поддержания физиологических процессов у плода в среднем требуется около 30 г кальция, при этом 80% кальция плод аккумулирует в течение III триместра. Кальций проникает через плацентарный барьер по градиенту концентраций 1,0:1,4. Повышение потребности плода в кальции покрывается за счет включения ряда компенсаторных механизмов, в том числе вследствие значимого увеличения 1,25(OH)₂D для эффективной абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте матери [14]. К дефектам развития скелета приводит выраженная и длительная гипокальциемия матери, тем не менее дефицит витамина D также может оказывать непосредственное влияние на минерализацию костной ткани плода [94].

Эксперименты на животных с недостатком витамина D показали, что он не является необходимым для поддержания концентрации минеральных веществ в сыворотке крови плода, поскольку у новорожденных фиксировалось нормальное содержание минеральных веществ в костной ткани [95, 96]. С другой стороны, в ряде исследований на людях выявлена корреляция между уровнями витамина D в организме матери и показателями развития костной ткани новорожденных, такими как длина бедренной кости, минеральный состав и площадь поперечного сечения большеберцовой кости [94]. Интересны результаты исследований, посвященных взаимосвязи между содержанием витамина D в организме матери во время беременности и развитием костной ткани у ребенка в постнатальный период. В работе M.K. Javaid и соавт. ($n=198$) показано, что содержание витамина D на 34-й неделе беременности влияло на формирование скелета плода, и это влияние сохранялось по достижении ребенком возраста 9 лет [97]. Однако крупное когортное исследование, включавшее 3960 пар мать–дети, связи между уровнем витамина D матери во время беременности и костной массой ребенка в возрасте 9–10 лет не подтвердило [98].

Исследование The Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS) от 2016 г. – первое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалось влияние экзогенного витамина D на минерализацию костей новорожденных с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и определением неонатального whole body BMC (количество минерализованной ткани в граммах). Беременные женщины рандомизированы на две группы: в первом случае женщины ($n=565$) получали 1000 МЕ

колекальциферола ежедневно начиная с 14-й недели гестации до родов включительно, во втором ($n=569$) – плацебо. Оценка ВМС проводилась через 2 нед после рождения. Согласно полученным результатам, неонатальные показатели ВМС младенцев, рожденных от матерей из первой группы, существенно не отличались от показателей детей, рожденных от матерей, получавших плацебо: 61,6 г (95% ДИ 60,3–62,8 г) против 60,5 г (95% ДИ 59,3–61,7) соответственно ($p=0,21$). Интерес представляют вторичные результаты исследования. Выявлена взаимосвязь между приемом препаратов витамина D и сезоном рождения. У детей, рожденных зимой от матерей, получавших терапию колекальциферолом, неонатальные показатели ВМС и минеральная плотность кости оказались выше [99].

Влияние дефицита витамина D на неонатальные показатели и долгосрочные последствия для здоровья ребенка

Недостаток витамина D во время беременности может оказывать выраженное и необратимое воздействие на внутриутробное развитие плода и здоровье ребенка в постнатальном периоде. При этом, несмотря на наличие большого количества данных о существовании такой взаимосвязи, результаты клинических исследований остаются по-прежнему противоречивыми [100]. Классические индикаторы потенциальной адаптации плода к неблагоприятным воздействиям окружающей среды во время гестации включают: плод с малой массой, низкую массу тела при рождении и преждевременные роды [28].

Во многих исследованиях описана положительная взаимосвязь между содержанием витамина D в организме матери и массой тела ребенка при рождении [47, 101, 102], хотя ряд авторов подобной связи не подтвердили [90, 103]. Результаты недавно проведенного метаанализа демонстрируют наличие положительного влияния целевых концентраций 25(OH)D в организме матери, достигнутых на фоне терапии, на массу тела ребенка при рождении и продолжительность родов. Метаанализ не выявил корреляций между оптимальным уровнем 25(OH)D в организме матери и такими явлениями, как плод с малой массой и преждевременные роды [68]. Тем не менее в ряде других исследований продемонстрировано, что недостаточность/дефицит витамина D матери во время беременности ассоциированы с более высоким риском развития плода с малой массой [101, 104]. Популяционное проспективное исследование, в котором изучалось влияние дефицита витамина D в организме матери на развитие плода, которое включало 7098 беременных женщин, продемонстрировало, что субоптимальные концентрации 25(OH)D прямо пропорциональны массе плода, повышенному риску преждевременных родов, а также малой массе тела новорожденного. Все эти показатели непосредственно влияли на перинатальную смертность и пороки развития у потомства [100].

Витамин D влияет на иммунную систему и развитие воспаления, что лежит в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний [11]. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – аутоиммунное заболевание, характеризуется разрушением β -клеток, и первичные патогенетические процессы, вероятно, происходят внутриутробно [105]. Иммуносупрессивные эффекты витамина D могут препятствовать аутоиммунному разрушению β -клеток поджелудочной железы благодаря VDR, расположенным как на самих β -клетках, так и на иммунocyтах. Одни исследования подтверждают взаимосвязь между низкими уровнями 25(OH)D в организме матери и повышенным риском развития СД1 у детей [106, 107]. В то же время другие авторы подобной корреляции не вы-

явили [105, 108]. Тем не менее экзогенный прием витамина D матерью во время беременности или его назначение ребенку в первые месяцы после рождения снижает впоследствии риск развития СД1 [109, 110]. Результаты крупного исследования финской популяции, в которое включено 10 366 пациенток, свидетельствуют о значимом снижении риска СД1 у детей, ежедневно принимавших 2000 МЕ колекальциферола (0,22; 95% ДИ 0,05–0,89) по сравнению с теми, кто регулярно получал меньшие дозы [109].

Анализ литературы указывает на другие ассоциации между витамином D и развивающейся иммунной системой ребенка: от аллергических заболеваний, таких как астма, аллергический ринит и кожная экзема, до предрасположенности к рассеянному склерозу на более поздних этапах жизни [111–113]. Несмотря на имеющиеся ассоциации, причинно-следственные связи остаются неизвестными; как низкие, так и высокие концентрации витамина D могут сочетаться с повышенным риском иммуноопосредованных заболеваний в детском или более позднем возрасте [111–113]. Дефицит витамина D у матери, диагностированный во II триместре беременности, связан со снижением легочной функции у детей в возрасте 6 лет. В исследовании 260 пар мать–дети выявлена положительная корреляция между уровнем 25(OH)D матери и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) у детей. Показатели ФЖЕЛ ниже у детей, рожденных от матерей с недостаточностью витамина D. Субоптимальные уровни 25(OH)D матери также коррелировали с повышенным риском развития астмы у мальчиков (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,02–9,02; $p=0,04$) [114]. Уровень 25(OH)D в пуповинной крови ассоциирован с иммунной толерантностью и воспалительными инфекциями в верхних и нижних дыхательных путях новорожденных. У детей, рожденных от матерей с оптимальными показателями 25(OH)D, в два раза реже наблюдалось развитие одышки. С другой стороны, у новорожденных с выраженным дефицитом витамина D (<10 нг/мл) вдвое чаще развивались инфекции дыхательной системы по сравнению с теми, у кого уровень составлял ≥ 30 нг/мл. При этом повышение 25(OH)D в пуповинной крови на 4 нг/мл снижало совокупный риск возникновения одышки в течение первых 5 лет жизни [115]. Исследование, проведенное на японской популяции, в которое включены 334 школьника, выявило снижение заболеваемости гриппом сероварианта А среди детей, получавших 1200 МЕ витамина D с декабря по март включительно, по сравнению с группой плацебо (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,34–0,99; $p=0,04$). Также замечено, что у детей с ранее выставленным диагнозом астмы, ежедневно принимавших витамин D, снижался риск астматического приступа по сравнению с теми, кто его не принимал [116].

Еще одна взаимосвязь между статусом витамина D у беременных и формированием восприимчивости к болезням на более поздних стадиях жизни может быть отмечена для неврологических заболеваний, поскольку витамин D участвует в регуляции процессов клеточной пролиферации и дифференциации развивающихся структур мозга [117]. После рождения в головном мозге крыс, рожденных от самок с дефицитом витамина D, определялось большее количество клеток, находящихся в стадии митоза, и меньшее количество клеток, находящихся в стадии апоптоза. Вероятно, снижение 25(OH)D может приводить к нарушению клеточной транскрипции и в дальнейшем способствовать росту опухолевых клеток [118]. В ряде исследований также отмечено, что сезонные изменения в распространенности нейropsychических патологий, таких как шизофрения, могут быть связаны с дефицитом витамина D у матери во время беременности [119, 120].

Оптимальный уровень 25(ОН)D во время беременности и рекомендации по лечению и профилактике дефицита/недостаточности витамина D

Существующие на данный момент национальные и международные клинические рекомендации по применению витамина D во время беременности значимо отличаются друг от друга. Единый консенсус, к сожалению, отсутствует, что связано со множеством факторов. Исследования, посвященные данной проблеме, различны по дизайну и методологии и не содержат достаточной информации о нежелательных явлениях. Более того, наличие множества сопутствующих факторов, воздействующих на метаболизм витамина D и тем самым искажающих полученные результаты, представляет собой значительное ограничение не только в рамках наблюдательных исследований, но и при проведении метаанализа. Статистические подходы к трактовке дополнительных вмешивающихся факторов варьируют от одного исследования к другому, поэтому сложно представить убедительные доказательства причинно-следственной связи между статусом витамина D у беременных женщин, исходами беременности и последствиями для плода [70]. Институт медицины (Institute of Medicine – ИОМ) США и службы здравоохранения в европейских странах, Национальное общество остеопороза Великобритании рекомендуют в качестве оптимального уровень 25(ОН)D в сыворотке крови >20 нг/мл. ИОМ США, Международное эндокринологическое общество (клинические рекомендации от 2011 г.) рекомендуют придерживаться показателей >30 нг/мл [1]. В 2015 г. Российской ассоциацией эндокринологов разработаны и внедрены клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. В представленных рекомендациях беременные и кормящие женщины относятся к группе риска по дефициту витамина D и нуждаются в проведении биохимического скрининга. Для предупреждения развития во время беременности осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D, женщинам рекомендуется поддержание уровня 25(ОН)D на уровне ≥ 30 нг/мл. Оптимальная конверсия витамина D в $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ во время беременности достигается при концентрации 25(ОН)D >40 нг/мл [1].

Результаты Кокрейновского обзора от 2016 г., в котором оценивалось влияние приема витамина D на течение и исходы беременности, не позволяют ответить на вопрос, следует ли использовать препараты витамина D в качестве стандартной прегравидарной подготовки [70]. Европейский орган по безопасности пищевых продуктов (EFSA) утверждает, что адекватная норма потребления витамина D для беременных женщин остается такой же, как для небеременных, и составляет 600 МЕ в сутки [121]. Необходимо отметить, что эти рекомендации предполагают полноценное питание и минимально эффективное пребывание на солнце. Несмотря на то что безопасный верхний предел суточной нормы витамина D для взрослого человека установлен на уровне 4000 МЕ/сут (при его исходно целевом значении) [122], американское медицинское сообщество не рекомендует беременным женщинам прием >600 МЕ в сутки в связи с опасениями по поводу безопасности препаратов. Тем не менее эксперты допускают, что в случае субоптимальных концентраций 25(ОН)D может потребоваться повышение ежедневной дозы до 1500–2000 МЕ с максимально допустимой дозой 4000 МЕ [123]. Возможность назначения больших

профилактических (1000–2000 МЕ/сут) и лечебных (4000 МЕ/сут) доз витамина D начиная со II триместра основываются на результатах рандомизированных контролируемых исследований [124, 125]. Так, в крупном рандомизированном клиническом исследовании B.W. Hollis и соавт. ($n=494$) беременные женщины разделены на три группы, получавшие 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D в день начиная с 12-й недели и до родов включительно. Уровень 25(ОН)D >32 нг/мл (>80 нмоль/л) достигнут в 50; 71 и 82% случаев соответственно. Достоверных различий в безопасности приема витамина D в группах не отмечено. Таким образом, сделан вывод об эффективности и безопасности дозы 4000 МЕ/сут для достижения оптимальных концентраций 25(ОН)D у матери и ребенка [78].

Согласно российским клиническим рекомендациям, беременным и кормящим женщинам необходим прием как минимум 800–1000 МЕ витамина D в сутки. При наличии факторов риска дефицита витамина D (темная кожа, ожирение, ГСД, недостаточное пребывание на солнце и др.) рекомендуется оценка уровней 25(ОН)D. При выявлении дефицита витамина D необходима адекватная коррекция уровней с приемом колекальциферола в дозе 1500–4000 МЕ/сут. На сроках беременности более 12 нед возможно применение препарата в более высоких и интермиттирующих дозировках [1].

Заключение

Витамин D играет важную роль в обеспечении системы мать–плацента–плод, включая имплантацию, формирование плаценты, эмбриогенез, интра- и постнатальный периоды. Высокий риск дефицита витамина D сохраняется на протяжении всей гестации, что подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями и высокой распространенностью данного состояния у беременных женщин. Анализ литературы свидетельствует о негативном влиянии низких уровней 25(ОН)D на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье новорожденных. Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты витамина D. Отдельный интерес представляют эпигенетические модификации и как следствие фетальное программирование, ассоциированное с уровнем 25(ОН)D.

Коррекция недостаточности витамина D способствует улучшению исходов беременности и сохранению здоровья детей. Идея профилактики и лечения с помощью витамина D тяжелых осложнений, развивающихся во время беременности (преэклампсия, ГСД, плацентарная недостаточность, хронические инфекции и др.), является многообещающей. Однако результаты исследований остаются противоречивыми и не позволяют однозначно судить об эффективных дозах приема витамина D для предупреждения гестационных осложнений. В настоящее время отсутствуют долгосрочные данные о безопасности препаратов для матери и плода. Условия внешней среды, режим питания, социокультурные и национальные особенности, а также эпигенетические и генетические факторы являются дополнительными аспектами, обуславливающими вариативность индивидуального ответа на прием витамина D. Современные данные должны быть расширены с помощью дальнейших наблюдений и проведения интервенционных рандомизированных контролируемых исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60-61. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84
2. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12:647-668. doi: 10.1111/mcn.12210
3. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):76-82. doi: 10.4103/2230-8210.107862
4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
5. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci*. 2013;4:136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136
6. Wimalawansa SJ. Vitamin D; What clinicians would like to know. *Sri Lanka J Diabetes Endocrinol Metab*. 2012;1(2):73-80. doi: 10.4038/sjdem.v2i2.4776
7. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7:179-192. doi: 10.3233/PRM-140287
8. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, Selznick SH, Whitfield GK. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154 Suppl:S57-73.
9. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase. *J Clin Endocr Metab*. 2001;86(2):888-894. doi: 10.1210/jcem.86.2.7220
10. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ*. 2006;174:1287-1290. doi: 10.1503/cmaj.060149
11. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:113-130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039
12. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:436.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.036
13. Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis BC, Hollis BW, Grant WB, Goulis DG. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Sep;70(9):979-986. doi: 10.1038/ejcn.2016.12
14. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2016;(10):18-25 [Mokrysheva NG, Lipatenkova AK, Taller NA. Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(10):18-25 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2016.10.18-25
15. Møller UK, Streym S, Mosekilde L, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen LT, Rejnmark L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24:1307-1320. doi: 10.1007/s00198-012-2062-2
16. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation. *Endocr Rev*. 1997;18:832-872. doi: 10.1210/edrv.18.6.0319
17. Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extra-renal 1 α -hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. *Science*. 1979;204:1311-1313.
18. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:128-139. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4
19. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*. 2016;96:449-547. doi: 10.1152/physrev.00027.2015
20. Zhong Y, Armbrrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene. *J Biol Chem*. 2009;284:11059-11069. doi: 10.1074/jbc.M806561200
21. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spier Z, Golander A. 1 α -25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature*. 1979;281:317-319.
22. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyan V, Down T, Beck S, Fournier T, Evain-Brion D, Dimitriadis E, Craig JM, Morley R, Saffery R. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem*. 2009;284:14838-14848. doi: 10.1074/jbc.M809542200
23. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:95-102. doi: 10.1016/j.abb.2012.02.016
24. Noff D, Edelstein S. Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat. Placental and lacteal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. *Horm Res*. 1978;9:292-300.
25. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720-755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
26. Young BE, Cooper EM, McIntyre AW, Kent T, Witter F, Harris ZL, O'Brien KO. Placental vitamin D receptor (VDR) expression is related to neonatal vitamin D status, placental calcium transfer, and fetal bone length in pregnant adolescents. *FASEB J*. 2014;28:2029-2037. doi: 10.1096/fj.13-246736
27. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr*. 2013;110:1895-1902. doi: 10.1017/S0007114513001438
28. Reichetzeder C, Dwi Putra SE, Li J, Hoher B. Developmental Origins of Disease – Crisis Precipitates Change. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39:919-938. doi: 10.1159/000447801
29. Fetahu IS, Hóbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol*. 2014;5. doi: 10.3389/fphys.2014.0
30. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1235-1239.
31. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(6):1245-1250.
32. Maka N, Makrakis J, Parkington HC, Tare M, Morley R, Black MJ. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(1):55-61. doi: 10.1007/s00467-007-0641-9
33. Xue J, Schoenroc SA, Valdar KW, Tarantino LM, Ideraabdullah FY. Maternal vitamin D depletion alters DNA methylation at imprinted loci in multiple generations. *Clin Epigenetics*. 2016;8:107. doi: 10.1186/s13148-016-0276-4
34. Junge KM, Bauer T, Geissler S, Hirche F, Thurmman L, Bauer M, Trump S, Bieg M, Weichenhan D, Gu L, et al. Increased vitamin D levels at birth and in early infancy increase offspring allergy risk-evidence for involvement of epigenetic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;137:610-613. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.040
35. Suderman M, Stene LC, Bohlin J, Page CM, Holvik K, Parr CL, Magnus MC, Haberg SE, Joubert BR, Wu MC, London SJ, Relton C, Nystad W. 25-Hydroxyvitamin D in pregnancy and genome wide cord blood DNA methylation in two pregnancy cohorts (MoBa and ALSPAC). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;159:102-109. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.005
36. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725
37. Zhou Y, Zhao LJ, Xu X, Ye A, Travers-Gustafson D, Zhou B, Wang H-W, Zhang W, Lee Hamm L, Deng H-W, Recker RR, Lappe JM. DNA

- methylation levels of CYP2R1 and CYP24A1 predict vitamin D response variation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:207-214. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.004
38. Bärebring L, Schoenmakers I, Glantz A, Hulthén L, Jägar A, Ellis J, Bärebring M, Bullarbo M, Augustin H, Vitamin D. Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort. *Nutrients.* 2016;8. doi: 10.3390/nu8100655
 39. Crozier SR, Harvey NC, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM, the S.S. Group. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:57-63. doi: 10.3945/ajcn.112.037473
 40. Vinkhuyzen A, Eyles D, Burne T, Blanken L, Kruithof C, Verhulst F, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018
 41. Perampalam S, Ganda K, Chow K-A, Opie N, Hickman PE, Shadbolt B, Hennessy A, Grunstein H, Nolan CJ. Vitamin D status and its predictive factors in pregnancy in 2 Australian populations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51:353-359. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01313.x
 42. Nobles CJ, Markenson G, Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *Br J Nutr.* 2015;215:2116-2128. doi: 10.1017/S0007114515003980
 43. Haggarty P, Campbell D, Knox S, Horgan G, Hoad G, Boulton E, et al. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *Br J Nutr.* 2013;109:898-905. doi: 10.1017/S0007114512002255
 44. McGrath J, Eyles D, Pedersen C, Anderson C, Ko P, Burne T, et al. (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:889-894. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110
 45. Day F, Forouhi N, Ong K, Perry J. (2015) Season of birth is associated with birth weight, pubertal timing, adult body size and educational attainment: a UK Biobank study. *Heliyon.* 2015;1:e00031. doi: 10.1016/j.heliyon.2015.e00031
 46. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on B, American Academy of Pediatrics Committee on N. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862
 47. Gernand AD, Bodnar LM, Klebanoff MA, Parks WT, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):383-388.
 48. Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016;7:43. doi: 10.3389/fphys.2016.00043
 49. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11:263-271. doi: 10.1016/j.jsjg.2004.02.002
 50. Barrera D, Avila E, Hernández G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, Díaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:529-532. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.097
 51. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol.* 2005 Sep;19(9):2222-2233. doi: 10.1210/me.2004-0336
 52. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol.* 2011;186(10):5968-5974. doi: 10.4049/jimmunol.1003332
 53. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015;(1):62-66 [Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015;(1):62-66 (In Russ.)].
 54. Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali A, Larrea F, Morales A, Díaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008 Jan 22;6:3. doi: 10.1186/1477-7827-6-3
 55. Díaz L, Noyolaartinez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali A, Larrea F. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol.* 2009;81:17-24. doi: 10.1016/j.jri.2009.02.005
 56. Rolle L, Memarzadeh Tehran M, Morell-García A, Raeva Y, Schumacher A, Hartig R, Costa SD, Jensen F, Zenclussen AC. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2013 Dec;70(6):448-453. doi: 10.1111/aji.12157
 57. Grayson R, Hawison M. Vitamin D and human pregnancy. *Fetal Maternal Med Rev.* 2011;22(1):67-90. doi: 10.1017/S0965539511000039
 58. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam Horm.* 2011;86:307-25. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00013-7
 59. Van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraeten H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809-1815. doi: 10.1093/humrep/det096
 60. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(12):1357-1367. doi: 10.1111/aogs.12006
 61. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;15(2):4 [Sidorova IS. Solved and unsolved problems of preeclampsia in Russia (Editorial). *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa.* 2015;15(2):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush20151524-9
 62. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011
 63. Hypponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev.* 2005;63(7):225-232. doi: 10.1301/nr.2005.jul.225-232
 64. Girardi G, Yarin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med.* 2006 Sep 4;203(9):2165-2175. doi: 10.1084/jem.20061022
 65. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Jan;21(1):9-23. doi: 10.1080/14767050701830480
 66. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):429 e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002
 67. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4702-4715. doi: 10.1172/JCI89031
 68. Pérez-López R, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2015;103:1278-1288.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019
 69. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LME, Kenny LC, Baker PN. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr.* 2016;116:1409-1415. doi: 10.1017/S0007114516003202
 70. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
 71. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:e361-e366.
 72. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, Bivens B, Davis DJ, Smith PG, Murphy M, Shary JR, Hollis BW. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:137.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.888
 73. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the

- fetal-maternal interface. *Brazil J Med Biol Res.* 2017;50(11):e6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527
74. Vijayendra CA, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva MM, Jayaprakash D, Dinesh KB. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;147:48-55. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.020
75. Hamzaoui A, Berraies A, Hamdi B, Kaabachi W, Ammar J, Hamzaoui K. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. *Immunobiology.* 2014;219:873-879. doi: 10.1016/j.imbio.2014.07.009
76. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
77. Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR, Nikmanesh B, Modarres M. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015 Jun;141(6):799-806. doi: 10.4103/0971-5916.160707
78. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-2357. doi: 10.1002/jbmr.463
79. Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN, Bodnar LM. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *J Perinatol.* 2015;35:23-28. doi: 10.1038/jp.2014.139
80. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:940-945. doi: 10.1210/jc.2008-1217
81. Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr.* 2012;108:1972-1975. doi: 10.1017/S0007114512000207
82. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal Vitamin D Status and Delivery by Cesarean. *Nutrients.* 2012;4:319-330. doi: 10.3390/nu4040319
83. Cho NH. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
84. Burris HH, Camargo CA, Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014;14(1):451. doi: 10.1007/s11892-013-0451-3
85. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(5):524-527. doi: 10.1177/0884533610379851
86. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298
87. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun;26(9):889-899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849
88. Poel YH, Hummel P, Lips P et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012 Jul;23(5):465-469. doi: 10.1016/j.ejim.2012.01.007
89. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016. doi: 10.1007/s00404-016-4010-4
90. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, Xiao H. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:925-930. doi: 10.1038/ejcn.2014.99
91. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(4):396-399. doi: 10.3109/09513590.2012.752456
92. Yap C, Cheung NW, Gunton JE et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1837-1844. doi: 10.2337/dc14-0155
93. Akbari M, Mosazadeh M, Lankarani KB, Tabrizi R, Samimi M, Karamali M, Jamilian M, Kolahdooz F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2017 Sep;49(9):647-653. doi: 10.1055/s-0043-115225
94. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7
95. Glazier D, Mawer EB, Sibley CP, Calbindin-D9K gene expression in rat chorioallantoic placenta is not regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Pediatr Res.* 1995;37:720-725. doi: 10.1203/00006450-199506000-00008
96. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289:E133-144. doi: 10.1152/ajpendo.00354.2004
97. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367:36-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67922-1
98. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet.* 2013;381:2176-2183. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62203-X
99. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, Fraser R, Gandhi SV, Carr A, D'Angelo S, Crozier SR, Moon RJ, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrin.* 2016;4(5):393-402. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00044-9
100. Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LM, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH, Hofman A, Tiemeier H, Steegers EA, Gaillard R, Jaddoe VW. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2016. doi: 10.3945/ajcn.115.123752
101. Chen Y-H, Fu L, Hao J-H, Yu Z, Zhu P, Wang H, Xu Y-Y, Zhang C, Tao F-B, Xu D-X. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1912-1919. doi: 10.1210/jc.2014-4407J
102. Tyrrell J, Richmond RC, Palmer TM, Feenstra B, Rangarajan J, Metrustry S, Cavadin A, Paternoster L, Armstrong LL. Early Growth Genetics (EGG) Consortium. Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA.* 2016;315:1129-1140. doi: 10.1001/jama.2016.1975
103. Walsh JM, McGowan CA, Kilbane M, McKenna MJ, McAuliffe FM. The Relationship Between Maternal and Fetal Vitamin D, Insulin Resistance, and Fetal Growth. *Reprod Sci.* 2013;20(5):536-541. doi: 10.1177/1933719112459222
104. Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 2010;104:108-117. doi: 10.1017/S000711451000022X
105. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen M-L, Kronberg-Kippila C, Simell O, Veijola OR, Ilonen J, Knip M, Virtanen SM. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia.* 2010;53:1599-1607. doi: 10.1007/s00125-010-1734-8
106. Stene LC, Joner G. Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:1128-1134.
107. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61:175-178. doi: 10.2337/db11-0875
108. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:11-14. doi: 10.1111/j.1399-5448.2006.00223.x
109. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500-1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1

110. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care*. 2003;26:3237-3242.
111. Munger KL, Aïvo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surce H-M, Ascherio A. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73:515-519. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
112. Erkkola M, Kaila M, Nwarr BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:875-882. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03234.x
113. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, Röder S, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, Olek S, Sack U, Richter T, Diez U, Borte M, Stangl GI, Lehmann I. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013;68:220-228. doi: 10.1111/all.12081
114. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJO, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):571-577. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-423OCpmid:24601713
115. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011;127(1): e180-e187. doi: 10.1542/peds.2010-0442
116. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-1260. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094
117. Levenson CW, Figueiroa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev*. 2008;66:726-729. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00122.x
118. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, et al. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118:641-653. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x
119. Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinology*. 2009;1:223-228.
120. Stubbs G, Henley K, Green J. Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? *Med Hypotheses*. 2016;88:74-78. doi: 10.1016/j.mehy.2016.01.015
121. N. and A. (NDA) EFSA Panel on Dietetic Products, Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J*. 2016;14:n/a-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547
122. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
123. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175
124. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2337-2346. doi: 10.1210/jc.2013-1154
125. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, Wall C, Mitchell EA, Crengle S, Trenholme A, Crane J, Camargo CA. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133:e143-153. doi: 10.1542/peds.2013-2602

Поступила 12.04.2018

НИКИТИН ЮРИЙ ПЕТРОВИЧ (к 90-летнему юбилею)



Юрий Петрович Никитин, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, всю свою жизнь посвятил медицине и медицинской науке. Ю.П. Никитин – выпускник Новосибирского государственного медицинского института (1950). В 50–60-е годы Юрий Петрович работал в Государственном институте усовершенствования врачей г. Новокузнецка, тогда же защитил диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. В этот период он сформировался как опытный клиницист, талантливый педагог и исследователь в различных областях медицины – кардиологии, гематологии, клинической биохимии, терапии, генетике. Свой опыт учителя и ученого Ю.П. Никитин положил в основу создания факультета усовершенствования врачей в Новосибирском медицинском институте в 1970 г., и в течение 10 лет он возглавлял научную работу института, являясь проректором по научной части.

Новая страница в работе и жизни Ю.П. Никитина открылась в 80-е годы – он создал в 1981 г. Институт терапии СО АМН СССР на базе кафедры терапии ФУВ НГМУ. Институт терапии СО РАМН – единственный академический институт, объединенный с профильной кафедрой вуза. Это уникальное объединение позволило развить серьезные научные исследования в области кардиологии и терапии и обеспечить научную базу и высокий уровень профессиональной подготовки врачей и научных кадров. Под руководством Ю.П. Никитина выполнено и защищено 120 диссертаций, из них 33 – докторские.

В 1982 г. Юрию Петровичу было присвоено звание академика Российской академии медицинских наук. В период с 1980 по 1990 г. Ю.П. Никитин являлся заместителем председателя Президиума Сибирского отделения АМН, в течение 20 лет был директором созданного им Института терапии СО РАМН, затем возглавлял лабораторию этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний до 2013 г. и в настоящее время, являясь руководителем сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, продолжает активную научную деятельность.

Направления научных исследований Ю.П. Никитина включают широкий спектр областей медицины: кардиология, гематология, клиническая биохимия, генетика, внутренние болезни. Им создана одна из ведущих научных школ в России по проблемам атеросклероза, липидологии, сердечно-сосудистых заболеваний и эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний. Ю.П. Никитин также является одним из ведущих ученых по разработке проблем северной медицины. Благодаря глубокому научному предвидению Юрий Петрович в середине 80-х годов возглавил один из трех российских центров международного проекта ВОЗ MONICA по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Эти исследования заложили основы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране, определили популяционные кардиологию и генетику и популяционные исследования неинфекционных заболеваний как ведущие научные направления НИИ терапии СО РАМН, а также сформировали НИИ терапии как признанный международный научный центр в области эпидемиологии ССЗ.

Юрий Петрович является принципиальным исследователем многих отечественных и международных проектов: программы ВОЗ MONICA и CINDY, проект MORGAM (Post-MONICA), европейские проекты EUROSTROKE, EPOGN, HYPEGENES, соруководитель проекта НАРИБЕ; много лет плодотворно сотрудничает с научными центрами США, Бельгии, Великобритании, Нидерландов. В последние 5 лет Юрий Петрович активно продолжает исследования в анализе Post-MONICA, развивает новые научные проблемы в грантовых проектах ФЦП, РФФИ и РГНФ.

Работы Ю.П. Никитина широко известны и признаны на международном уровне, он автор более 850 научных публикаций, в том числе 19 монографий, 7 учебников, 12 национальных рекомендаций для врачей, 6 патентов, и имеет высокий научный рейтинг (индекс Хирша – 53 РИНЦ/32 Scopus). Деятельность Юрия Петровича всегда отличалась высокой продуктивностью и уникальным научным и творческим долголетием. Уже в недавние годы, в 2017 г., под его редакцией вышла монография «Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA), в которой суммированы научные результаты Института по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний. В 2018 г. им подготовлена к изданию монография, посвященная результатам многолетних исследований Института терапии на Чукотке и в других регионах Севера.

Ю.П. Никитин – член консультативного совета международного Союза по приполярной медицине, Европейского и Международных обществ кардиологов, ангиологов, Международной сердечной федерации, а также входит в состав правления российских научных обществ: терапевтов (вице-президент этого общества), кардиологов, геронтологов и является членом редколлегий и редакционных советов 12 российских медицинских журналов, в 2004 г. он основал журнал «Атеросклероз» (издание ВАК с 2012 г.). Юрий Петрович имеет звания заслуженного деятеля науки РФ, почетного кардиолога России ВНОК, почетного члена Российского общества терапевтов. Ю.П. Никитин – опытный организатор научных исследований и работы практического здравоохранения. Под его руководством создана кардиологическая служба в Новосибирске и области, впервые в СССР были открыты кардиологические кабинеты.

За многолетний труд Ю.П. Никитин отмечен правительственными наградами – орденами «Трудового Красного Знамени», «Почета», «За заслуги перед Отечеством IV степени» и наградами международных и отечественных научных обществ – медалью Международного союза приполярной медицины и премией им. Хилдеса, международной медалью «Человек года» (Кембридж) 1997–1998 гг., европейским орденом Николая Пирогова, премией им. Т.И. Ерошевского «Международного центра по проблемам пожилых», медалью им. Н.М. Амосова и рядом других почетных знаков.

В 2018 г. академик РАН Юрий Петрович Никитин отмечает свой 90-летний юбилей. Он активно и плодотворно продолжает свою научную деятельность, готовит несколько монографий и по-прежнему щедро делится с учениками и коллегами своей стратегией научного поиска и человеческой мудростью. Редакционная коллегия журнала «Терапевтический архив», коллектив Института терапии и профилактической медицины, ученики и коллеги от всей души поздравляют Юрия Петровича с замечательным юбилеем и желают ему дальнейших творческих успехов в научной работе, крепкого здоровья и долголетия!

РЕПАТА МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СО СТАРТА¹

При применении с целью снижения ХС-ЛПНП, Репата продемонстрировала выраженное уменьшение уровней ХС-ЛПНП, что приводило к значительному регрессу атеросклероза в коронарных сосудах^{2,3}

ДОБАВЬТЕ РЕПАТУ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП*

до
75% **ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО**
СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП
ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ²

до
94% **ПАЦИЕНТОВ**
ДОСТИГАЕТ
ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л
(<70 мг/дл)²

РЕПАТА+ СТАТИНЫ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХС-ЛПНП И ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС АТЕРОСКЛЕРОЗА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ[†]

РЕГРЕСС
КОРОНАРНОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА У **64%**
ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП³



Репата обеспечивает существенное снижение ХС-ЛПНП.² При применении с целью уменьшения уровня ХС-ЛПНП был продемонстрирован регресс атеросклеротического поражения коронарных сосудов.³

■ Репата показана для снижения высоких уровней ХС-ЛПНП. См. Инструкцию по применению.¹

* **LAPLACE дизайн исследования:** В среднем значении между 10 и 12 неделями при режиме дозирования один раз в две недели ХС-ЛПНП снижался на 66-75% (среднее - 72%) и 88-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. При режиме дозирования один раз в месяц ХС-ЛПНП снижался на 63-75% (среднее - 69%) и 86-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. В ходе исследования применялись следующие виды статинов: аторвастатин 10 мг и 80 мг; розувастатин 5 мг и 40 мг или симвастатин 40 мг.²

[†] **GLAGOV дизайн исследования:** 64% пациентов в группе Репаты продемонстрировали регресс атеросклероза коронарных сосудов в сравнении с 47% пациентами в группе сравнения (p<0.001). В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 применялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) для оценки эффекта от терапии препаратом Репата в дозе 420 мг один раз в месяц при добавлении к терапии статинами высокой и средней интенсивности в сравнении с группой монотерапии статинами по влиянию на объем атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца. Первичная конечная точка в виде изменения показателя относительного объема атеросклеротической бляшки от исходного значения к 78 неделе исследования.³



Краткая информация о лекарственном препарате РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволюкумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеин конвертазу субтилизин/кенисин типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволюкумаб снижает концентрацию незатянутой PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеина (а) (Лп(а)), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, аполипопротеин А1 (АпоА1).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Репата назначается взрослым с **первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и не семейной) и со смешанной дислипидемией (типы Va, Vb, IV по классификации Фредриксона)** в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-ЛПНП, общего холестерина /ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Лп(а), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1 в сочетании со статинами или в сочетании со статинами и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с **гомозиготной семейной гиперхолестеринемией** (тип Ia по классификации Фредриксона) для снижения концентрации ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и не семейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

ОСТОРОЖНОСТЬ: Тяжелая печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд-Пью); повышение активности креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы; нестабильная стенокардия; тяжелые аритмии; неконтролируемая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволюкумаб с грудным молоком.

ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕННЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.
Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата. Взрослые с **первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Взрослые и дети старше 12 лет с **гомозиготной семейной гиперхолестеринемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией:

Инфекции и инвазии: грипп, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей; со стороны системы пищеварения: тошнота; со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, крапивница; со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани: боль в спине, артралгия; общие нарушения и реакции в месте введения препарата: реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома).

Профиль безопасности в популяции Iu-CXCS аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Не требуется коррекция доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «ОСТОРОЖНОСТЬ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:

ООО «Амджен»
123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж
Тел.: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

1. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕПАТА (рег. номер ЛП-003574); 2. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 3. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84.

AMGEN
Cardiovascular

ООО «Амджен»:
Россия, 123317, Москва,
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

Репата
(эволюкумаб)