

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Можирение и метаболизм

358

Научные
исследования

404

Клинический
случай

410

Научные
обзоры



Научно-практический
журнал

том 19

4 2022

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии» Минздрава России
Российская Ассоциация Эндокринологов

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

Scopus
Google Scholar
РИНЦ (RSCI)
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

CiteScore 2021	1.2
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2021	1,031

РЕКОМЕНДОВАН ВАК: Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Адрес: 117292, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Шифман Б.М.
E-mail: omet@endojournals.ru
Телефон: +7(906)702-71-08

Отпечатано в типографии:
ООО «Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Литературный редактор,
корректор: Селиверстова Е.В.
Верстка и оформление: Тюрина А.И.
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 21.03.2023 г.
Подписано в печать 12.04.2023 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-59669 от 23.10.2014 г.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
Э18351 – подписной индекс

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Сычков Федот Васильевич — «Подруги» 1935

ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Ожирение и метаболизм

Том 19, №4 Октябрь-Декабрь 2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

РОМАНЦОВА Т.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ДЗЕРАНОВА Л.К., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Андреева Е.Н., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Бобров А.Е., профессор (Москва, Россия)
Бутрова С.А., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ветшев П.С., профессор (Москва, Россия)
Вознесенская Т.Г., профессор (Москва, Россия)
Голимбет В.Е., доктор биол. наук (Москва, Россия)
Григорьян О.Н., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ивашкин В.Т., академик РАН (Москва, Россия)
Мкртумян А.М., профессор (Москва, Россия)
Мокрышева Н.Г., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Насонов Е.Л., академик РАН (Москва, Россия)
Петеркова В.А., академик РАН (Москва, Россия)
Пигарова Е.А., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Полужков М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)
Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)
Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)
Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)
Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С. (Москва, Россия)
Анциферов М.Б. (Москва, Россия)
Вербовой А.Ф. (Самара, Россия)
Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воронцов А.В. (Москва, Россия)
Ворохобина Н.В. (С.-Петербург, Россия)
Догадин С.А. (Красноярск, Россия)
Залевская А.Г. (С.-Петербург, Россия)
Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Милич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists

History: 2004–present

INDEXATION

Scopus
Google Scholar
RSCI
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	1.2
	SJR 2021	0.137 (Q4)
	SNIP 2021	0.413

Scopus coverage years: from 2016 to 2021

CONTACTS:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia

Online version editorial manager: Boris M. Shifman
E-mail: omet@endojournals.ru
Phone: +7(906)702-71-08

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

Copyeditor, proofreader: Seliverstova E.V.
Layout editor: Tyurina A.I.

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>
318351 - subscription index

DISTRIBUTION

Gold Open Access, under the Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License
(CC BY-NC-ND 4.0).

APC

The journal doesn't have any Article-processing charges
or article submission charges.

On the front cover page:

Fedot Vasilevich Sychkov — «Podrugi» 1935

ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Obesity and metabolism

Vol. 19, Issue 4 October-December 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. DEDOV, MD, PhD, Professor, academician of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Melnichenko G.A., MD, PhD, Professor, academician of RAS (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

Dzeranova L.K., MD, PhD (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Romantsova T.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Mkrumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mokrysheva N.G., MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Pigarova E.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rebrova O.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
Marova E.I. (Moscow, Russia)
Mitsich D. (Belgrad, Serbia)
Nikitin Yu.A. (Novosibirsk, Russia)
Norkus A. (Kaunas, Lithuania)
Smirnova E.N. (Perm, Russia)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)
Vorobyev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhny Novgorod, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
РАСТВОРИМЫЙ ЭНДОГЛИН — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, Е.А. Добрева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева	358	SOLUBLE ENDOGLIN AS A PERSPECTIVE MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A PILOT STUDY Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Dobрева E.A., Elfimova A.R., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.
ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ RS4920566 ГЕНА РЕЦЕПТОРА СЛАДКОГО ВКУСА (TAS1R2), ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К САХАРАМ И ПИЩЕВЫМ ПРЕДПОЧТЕНИЕМ СЛАДКИХ ПРОДУКТОВ К.А. Франк, Л.А. Гордеева, Е.Н. Воронина, Н.С. Величкович, Е.А. Соколова, Е.Г. Поленок, С.А. Мун, Т.В. Тамарзина	369	STUDY OF RELATIONSHIPS BETWEEN TASTE RECEPTOR GENE (TAS1R2) POLYMORPHISM RS4920566 AND SUGAR SENSITIVITY AND FOOD PREFERENCE OF SWEET PRODUCTS Frank K.A., Gordeeva L.A., Voronina E.N., Velichkovich N.S., E.A. Sokolova, Polenok E.G., Mun S.A., Tamarzina T.V.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ О.В. Желябина, М.С. Елисеев, М.Н. Чикина	378	EVALUATION OF THE EFFECT OF LONG-TERM USE OF GLUCOCORTICOIDS ON THE RISK OF DEVELOPING DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH GOUT Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N.
ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ Т.И. Петелина, Н.А. Мусихина, В.Д. Гаранина, А.Е. Щербинина, К.С. Авдеева, Л.Л. Валеева, А.С. Калугин, А.А. Капустина, С.Н. Суплютов, С.В. Леонович, И.А. Жевагина, А.Д. Сапожникова, Е.И. Ярославская, Л.И. Гапон	387	THE STUDY OF THE DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY-INSTRUMENTAL PARAMETERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY WHO UNDERWENT COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA Petelina T.I., Musikhina N.A., Garanina V.D., Shcherbinina A.E., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Kalugin A.S., Kapustina A.A., Suplotov S.N., Leonovich S.V., Zhevagina I.A., Sapozhnikova A.D., Yaroslavskaya E.I., Gapon L.I.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА (НА ПРИМЕРЕ ХАНТЫ-МАНСЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА — ЮГРЫ) Е.Г. Иванова, Т.Е. Потемина	396	METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION LIVING IN THE FAR NORTH (ON THE EXAMPLE OF THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS OKRUG — YUGRA) Ivanova E.G., Potemina T.E.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
ТЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО–КУШИНГА ПОСЛЕ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ Л.К. Дзеранова, М.С. Елисеев, О.О. Голоунина, Е.В. Черёмушкина, Е.А. Пигарова, Г.А. Мельниченко	404	THE COURSE OF GOUT IN A PATIENT WITH CUSHING'S DISEASE AFTER SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT Dzeranova L.K., Eliseev M.S., Golounina O.O., Cheremushkina E.V., Pigarova E.A., Melnichenko G.A.
ОБЗОРЫ		REVIEWS
ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ ПРИ ОЖИРЕНИИ Д.И. Кузьменко, Т.К. Климентьева, Ю.Г. Самойлова, Н.С. Денисов, М.В. Матвеева	410	FEATURES OF MOLECULAR MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE PATHOGENESIS IN VARIOUS TISSUES IN OBESITY Kuzmenko D.I., Klimenteva T.K., Samoilova I.G., Denisov N.S., Matveeva M.V.
КОРРЕКЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОНКОИММУНОТЕРАПИИ Е.А. Пигарова, А.С. Шутова, Л.К. Дзеранова	418	CORRECTION OF ENDOCRINE COMPLICATIONS OF ONCOIMMUNOTHERAPY Pigarova E.A., Shutova A.S., Dzeranova L.K.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ А.В. Балашова, Д.В. Мамлеева, Л.В. Мачехина, Е.Н. Дудинская	431	METABOLIC ADVERSE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS: THE STATE OF THE PROBLEM AND MANAGEMENT OPTIONS Balashova A.V., Mamleeva D.V., Machekhina L.V., Dudinskaya E.N.
РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ОЖИРЕНИИ А.Ю. Благов, О.А. Ефремова, Э.М. Ходош, К.С. Алейникова, В.А. Дуброва	442	THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OBESITY Blagov A.Y., Efremova O.A., Khodosh E.M., Aleinikova K.S., Dubrova V.A.

РАСТВОРИМЫЙ ЭНДОГЛИН — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© А.М. Горбачева*, Е.Е. Бибик, Е.А. Добрева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Обоснование. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) ассоциирован с высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе обусловленных дисфункцией эндотелия. Оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПГПТ позволит выявить предрасположенность к развитию кардиоваскулярной патологии и определить оптимальную тактику ведения при этой патологии.

Цель. Оценить концентрацию растворимого эндоглина и фотоплетизмографические показатели как потенциальные маркеры эндотелиальной дисфункции в сочетании с параметрами пуринового, липидного и углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое одномоментное исследование 50 пациентов с верифицированным ПГПТ, не имевших подтвержденной сердечно-сосудистой и иной сопутствующей соматической патологии, и 21 условно здорового добровольца, сопоставимых по полу и возрасту. Всем участникам проводился биохимический анализ крови (кальций общий, ионизированный, альбумин, липидограмма, мочевины, мочевого кислоты, глюкозы, креатинина), оценивались концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), 25(ОН)D и эндоглина. Кроме того, выполнялись эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, а также фотоплетизмография.

Результаты. Группы ожидаемо различались по показателям минерального обмена, характерным для ПГПТ; по параметрам жирового, пуринового и углеводного обмена отличий выявлено не было. Сывороточные концентрации эндоглина были ниже в исследуемой группе ($p=0,002$). В объединенной группе обнаружены отрицательные корреляции между концентрацией альбумин-скорректированного кальция и ПТГ с эндоглином ($r_1=-0,370$; $p_1=0,003$ и $r_2=-0,475$; $p_2<0,001$ соответственно) и положительная корреляция между концентрацией эндоглина и фосфора ($r=0,363$; $p=0,003$). Описанные факты сопровождалось изменениями фотоплетизмографических показателей, характеризующих увеличение жесткости сосудистой стенки.

Заключение. Сывороточная концентрация растворимого эндоглина ниже у пациентов с ПГПТ, чем у здоровых добровольцев. Уровень эндоглина отрицательно коррелирует с сывороточными концентрациями кальция и ПТГ и положительно — с концентрацией фосфора сыворотки крови. Дальнейшие исследования позволят установить патогенетический механизм выявленных взаимосвязей и оценить роль эндоглина в качестве потенциального предиктора сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; эндотелиальная дисфункция; эндоглин.

SOLUBLE ENDOGLIN AS A PERSPECTIVE MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A PILOT STUDY

© Anna M. Gorbacheva*, Ekaterina E. Bibik, Ekaterina A. Dobrev, Alina R. Elfimova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Primary hyperparathyroidism (PHPT), one of the most common endocrine pathologies, is associated with a higher incidence of cardiovascular diseases, in particular, those caused by endothelial dysfunction. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with PHPT will predict the development of cardiovascular pathology and determine the optimal tactics for PHPT management.

AIM: To evaluate the concentration of soluble endoglin and photoplethysmographic parameters as potential markers of endothelial dysfunction in patients with PHPT.

MATERIALS AND METHODS: A single-center interventional single-stage study was carried out. 2 groups were formed. The first group included 50 patients with verified PHPT who did not have cardiovascular or other concomitant somatic pathologies in anamnesis. The comparison group included 21 healthy volunteers comparable in sex and age. All participants underwent a biochemical blood test (total calcium, ionized, albumin, lipidogram, urea, uric acid, glucose, creatinine, alkaline phosphatase), parathyroid hormone, 25 (OH) D and endoglin concentrations were evaluated. In addition, echocardiography, ultrasound of the brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities, as well as photoplethysmography were performed.

RESULTS: The groups differed in mineral parameters associated with PHPT; no differences were found in parameters of lipid, uric acid and carbohydrate metabolism. Serum levels of endoglin were lower in PHPT patients ($p=0.002$). We found

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



a negative correlation between the concentration of albumin-corrected calcium and PTH with endoglin ($r_1 = -0.370$, $p_1 = 0.003$ and $r_2 = -0.475$, $p_2 < 0.001$, respectively) and a positive correlation between the concentration of endoglin and phosphorus ($r = 0.363$, $p = 0.003$). These associations were accompanied by changes in photoplethysmographic parameters that indicate an increase in the vascular wall stiffness.

CONCLUSION: The serum level of soluble endoglin is lower in patients with PHPT than in healthy volunteers, negatively correlates with calcium and PTH concentrations and positively with serum phosphorus concentrations. Further studies will make it possible to establish the pathogenetic mechanism of the identified relationships and evaluate the role of endoglin as a potential predictor of cardiovascular pathology in PHPT population.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; endothelial dysfunction; endoglin.

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности в России и в мире [1]. В этом контексте вопросы ранней профилактики как самих ССЗ, так и провоцирующих их факторов являются крайне актуальными.

Широко известно, что различные эндокринопатии (например, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гиперкортицизм и др.) потенцируют развитие сердечно-сосудистой патологии. С ростом осведомленности о первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) и потенциальных эффектах паратиреоидного гормона (ПТГ) на различные клетки-мишени [2–5] накапливаются сведения об ассоциациях ПГПТ и ССЗ, а также нарушениях углеводного, липидного и пуринового обмена.

Так, для пациентов с ПГПТ по сравнению с общей популяцией характерна большая частота инсулинорезистентности [6] и сахарного диабета [7, 8]. Также в активной стадии ПГПТ у пациентов отмечаются более высокие сыровороточные концентрации общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [9–11]. Помимо дислипидемий, у пациентов с гормонально-активными

опухолями околощитовидных желез (ОЩЖ) чаще наблюдается артериальная гипертензия [12, 13]. Частота гиперурикемии среди пациентов с ПГПТ также выше, чем у лиц без патологии минерального обмена [14, 15].

В связи с этим интерес вызывает изучение влияния ПГПТ на развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) — состояния, предшествующего клиническим проявлениям артериальной гипертензии и атеросклероза. Под ЭД понимают нарушение процессов вазодилатации и вазоконстрикции, повышение продукции активных форм кислорода (ROS) и провоспалительных факторов, а также снижение биодоступности монооксида азота [16].

Известно, что ПТГ способен влиять на функцию эндотелиоцитов. Так, посредством инозитолтрифосфата он значительно повышает внутриклеточную концентрацию кальция и его поглощение митохондриями, вследствие чего продукция ROS увеличивается. Это, в свою очередь, приводит к изменению передачи сигналов от рецепторов брадикинина и сосудистого эндотелиального фактора роста, нарушению васкулогенеза и потокзависимого расширения сосуда (т.е. к ЭД) [17]. Схематично данный процесс представлен на рис. 1.

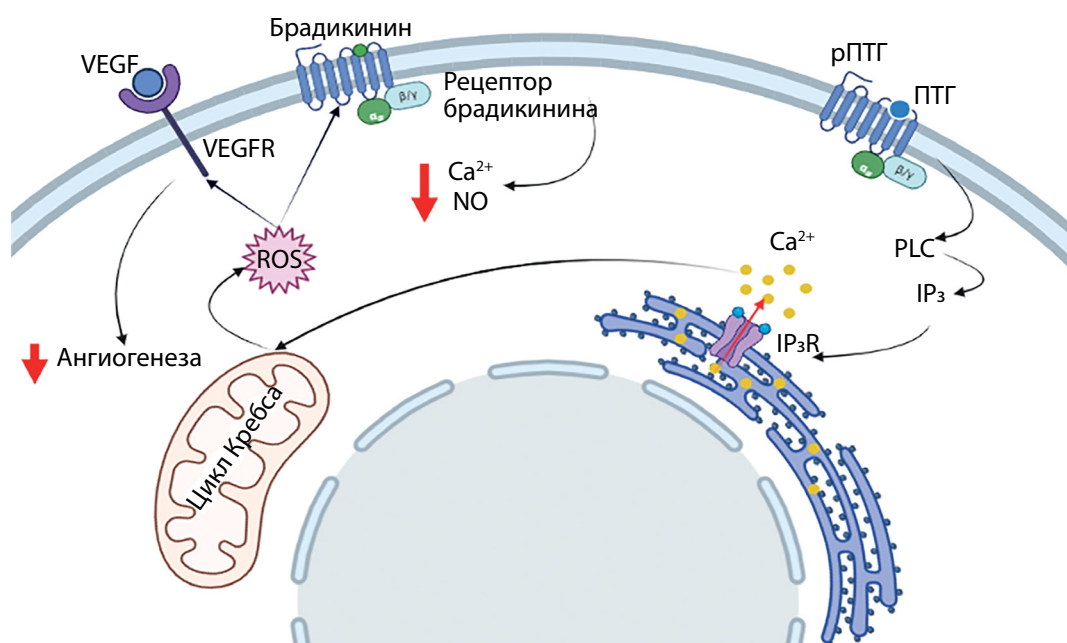


Рисунок 1. Схематическое изображение механизмов развития ЭД под влиянием ПТГ.

ROS — активные формы кислорода; VEGF/VEGFR — эндотелиальный сосудистый фактор роста и его рецептор соответственно; NO — монооксид азота; ПТГ/рПТГ — паратгормон и его рецептор соответственно, PLC — протеинлипаза C; IP₃/IP₃R — инозитолтрифосфат и его рецептор соответственно, по J. Gambardella и соавт. [17]. Рисунок создан при помощи сервиса Biorender.com.

Figure 1. Mechanisms of development of endothelial dysfunction under the influence of parathyroid hormone.

ROS — reactive oxygen species; VEGF/VEGFR — endothelial vascular growth factor and its receptor, respectively; NO — nitrogen monoxide; PTH/rPTH — parathyroid hormone and its receptor, respectively; PLC — protein lipase C; IP₃/IP₃R — inositoltri-phosphate and its receptor, respectively, according to J. Gambardella et al. [17]. The drawing was created using the Biorender.com service.

Влияние ПТГ на окислительные процессы в организме подтверждается результатами клинических исследований: у пациентов с ПГПТ после паратиреоидэктомии отмечается снижение общего окислительного статуса, концентраций малондальдегида и супероксиддисмутазы (маркеров активности перекисного окисления липидов) [18].

Выявление ранних признаков ЭД у пациентов с ПГПТ важно для оценки риска развития ССЗ и, в перспективе, определения тактики лечения. Признаки ЭД могут быть выявлены как в ходе инструментальных исследований (например, фотоплетизмографии), так и при анализе ряда сывороточных маркеров. Работы о динамике лабораторных маркеров ЭД при ПГПТ в литературе лимитированы.

В контексте ПГПТ ранее исследовались такие параметры, характеризующие ЭД, как высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, молекула сосудистой адгезии-1, Е-селектин [19]. В то же время интерес представляют поиск и исследование новых маркеров ЭД, в частности эндоглина.

Эндоглин — гомодимерный трансмембранный гликопротеин, известный также как рецептор трансформирующего фактора роста бета (TGF β) типа III, или CD105. Описаны две изоформы эндоглина: длинная (L-эндоглин) и короткая (S-эндоглин), отличающиеся друг от друга длиной цитоплазматической части и степенью фосфорилирования [20]. Как L-эндоглин, так и S-эндоглин обладают способностью модулировать различные сигнальные пути TGF β , регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGF β . В эндотелиальных клетках преобладает экспрессия L-эндоглина [21].

В ответ на гипоксию, воспаление, окислительный стресс и воздействие проатерогенных медиаторов изменяются уровень экспрессии эндоглина на клетках эндотелия и скорость отщепления от внеклеточного домена полноразмерного мембранного эндоглина его растворимой формы (SENG). Данный процесс протекает под воздействием мембранной матриксной металлопротеиназы-14. Эндоглин (растворимая и мембранная форма) активно изучался при различных патологических состояниях: геморрагической телеангиэктазии, преэклампсии, онкологических процессах. Отдельным направлением исследований является изучение SENG как маркера сердечно-сосудистых заболеваний и прежде всего атеросклероза [22].

Так, сывороточные концентрации SENG напрямую коррелируют с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий [23]. На сывороточную концентрацию SENG влияет интенсивность процессов воспаления и окисления в организме. Концентрация SENG повышается в ответ на окислительный стресс, введение провоспалительных цитокинов в культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека [24]. Была продемонстрирована прямая взаимосвязь между концентрациями SENG и показателями артериального давления. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа концентрация SENG коррелирует с показателями гликемии и гликированного гемоглобина [25]. Отщепление экстраклеточной части эндоглина и повышение его плазменной концентрации ассоциированы с неблагоприятными исходами ишемической болезни сердца [24, 26]. С другой стороны, результаты других исследований показали, что нарушение эндотелиальной функции наблюдается при снижении концентрации эндоглина и, более того, может

выступать в качестве раннего маркера сердечно-сосудистой патологии [27, 28].

Влияет ли ПТГ напрямую на концентрации SENG, остается неизвестным. Однако существуют данные о взаимодействии ПТГ и TGF β , рецептором которого является эндоглин. Так, ПТГ активирует интернализацию рецептора TGF β II типа и рецептора ПТГ I типа, что *in vivo* ослабляет передачу сигналов TGF β и ПТГ [29, 30]. При этом добавление TGF β в культуру паратироцитов подавляет их пролиферацию и секрецию ими ПТГ [31]. Кроме того, ПТГ приводит к снижению продукции монооксида азота [17]. В регуляцию синтеза монооксида азота вовлечен и эндоглин [20], что является дополнительной точкой пересечения эффектов этих регуляторных молекул.

Тем не менее эти патогенетические каскады, а также роль SENG в диагностике и прогнозировании патологии ССЗ при ПГПТ требуют дальнейшего детального изучения. Таким образом, основной проблемой, на решение которой было направлено настоящее исследование, является изучение эндоглина как потенциального маркера ЭД у пациентов с ПГПТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценка сывороточной концентрации растворимого эндоглина и фотоплетизмографических показателей как потенциальных маркеров ЭД в сочетании с параметрами пуринового, липидного и углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Для достижения указанной цели были решены следующие задачи:

1. оценка состояния минерального, липидного, углеводного и пуринового обмена у пациентов молодого и среднего возраста с ПГПТ без подтвержденных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний;
2. оценка состояния сосудистого русла у пациентов молодого и среднего возраста с ПГПТ без подтвержденных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний;
3. сравнение пациентов с ПГПТ без подтвержденных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний с сопоставимой группой условно здоровых добровольцев по исследованным параметрам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проведено в период с января 2018 по апрель 2022 г.

Изучаемые популяции

Исследовались две группы: пациенты в активной фазе ПГПТ и здоровые добровольцы.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
- для группы исследования — верифицированный ПГПТ (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [32]);
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²;
- наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе: некомпенсированной артериальной гипертензии, гемодинамически значимых пороков сердца, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности;
- наличие синдрома множественных эндокринных неоплазий (клинически и/или генетически);
- наличие нарушений углеводного обмена;
- наличие в анамнезе онкологических и/или иных тяжелых соматических заболеваний;
- курение в анамнезе.

Критерием исключения был отказ от продолжения обследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Применялся сплошной метод формирования выборок.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное одномоментное исследование.

Методы

Антропометрические параметры (масса и рост тела) измерялись при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, «Масса-К», Россия) и медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ = масса тела натошак, кг/рост, м². Критериями ожирения были выбраны таковые, рекомендованные ВОЗ и национальными клиническими рекомендациями [33].

Всем участникам натошак проводился забор венозной крови из локтевой вены. Анализировались следующие параметры:

- кальций общий, ионизированный, альбумин, щелочная фосфатаза, фосфор, креатинин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, общий холестерин, глюкоза, мочевая кислота исследовались на автоматическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Альбумин-скорректированный кальций (Са скорр.) рассчитывался по следующей формуле: Са скорр. (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный уровень альбумина (г/л)). СКФ оценивалась по формуле CKD-EPI 2009;
- ПТГ сыворотки крови определялся с помощью электрохемилюминесцентного анализатора Cobas 6000 (Roche, Германия);
- концентрация 25(OH)D оценивалась на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия);
- значения суточной кальциурии определялись с помощью автоматического биохимического анализатора ARCHITECT c8000 (Abbott, США);
- эндоглин определялся методом иммуноферментного анализа при помощи набора SEA980Hu ELISA Kit for Endoglin (Cloud-Clone Corp., Китай).

Основанием для постановки диагноза ПГПТ было соблюдение требований действующих клинических рекомендаций [32].

Скрининг осложнений ПГПТ проводился [32] следующими методами: рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей (Lunar iDXA, GE Healthcare, Япония или Hologic Discovery, США); рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника (рентгенодиагностическая система Optima RF420, GE Healthcare, Япония), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек (аппарат Aplio 500, Toshiba, Япония)/мультиспиральная компьютерная томография почек (компьютерный томограф GE Optima CT660, США); эзофагогастродуоденоскопия (видеогастродуоденоскоп Olympus GIF-XP 150N, Olympus Corporation, Япония).

Эхокардиография проводилась на аппарате УЗИ VIVID E95 (GE Healthcare, Япония), УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей — на аппарате УЗИ Aplio 500 (Toshiba, Япония).

Фотоплетизмография проводилась при помощи двухканального фотоплетизмографа «АнгиоСкан-01» (AngioScan, Россия) на дистальной фаланге указательного пальца, окклюзионные и фармакологические пробы не применялись. Оценивались следующие параметры:

- индекс жесткости крупных артерий SI (м/с) — показывает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам;
- индекс отражения RI (%) — определяется как отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны, позволяет оценить тонус мелких мышечных артерий;
- периферический индекс аугментации Alpr% (%) — рассчитывается как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны в процентах от пульсового давления. Alpr% позволяет оценить вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и, соответственно, жесткость сосудистой стенки;
- периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 в минуту Alpr75% (%) — то же, что и Alpr%, но приведенное к частоте пульса 75 в минуту для нивелировки отличий, обусловленных разницей в частоте сердечных сокращений;
- продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла %ED (%) — определяет соотношение длительности систолы и диастолы в сердечном цикле, что косвенно свидетельствует о времени, в течение которого кровоснабжается миокард;
- sPa – центральное систолическое давление.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в пакете программ Statistica 13 (StatSoft, США).

Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, 1-м и 3-м квартилями (Me [Q1; Q3]). Описательная статистика качественных показателей приводится в виде абсолютных и относительных частот.

Сравнение независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест).

Частоты бинарных признаков сравнивались при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2). Критический уровень

статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05, при множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини–Хохберга (p_0). Рассчитанные уровни значимости приведены в таблицах с результатами: приводятся значения p , полученные в ходе статистической обработки полученных данных, и значения скорректированных уровней статистической значимости (p_0), с которыми сопоставляли полученные значения p .

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 1 от 31 января 2018 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с дизайном исследования были включены 50 пациентов с ПГПТ и 21 условно здоровый доброволец. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Среди пациентов с ПГПТ длительность заболевания составляла 2 [1; 4] года, при этом первые проявления заболевания отмечались в возрасте 45 [36; 52] лет. Из осложнений ПГПТ 4 пациента (8%) имели в анамнезе низкоэнергетические переломы, среди них у 1 человека (2%) отмечались компрессионные переломы тел позвонков; снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопороза по данным рентгеновской денситометрии определялось у 15 больных (30%); нефрокальциноз/нефролитиаз — у 21 (42%); эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 9 человек (18%). Медиана сывороточной концентрации остеокальцина составила

41,9 [26,2; 57,9] нг/мл (референсный интервал (РИ) 14–42), β -кросс-лапса — 0,63 [0,51; 1,00] нг/мл (РИ 0,1–0,85), кальциурии — 8,1 [6,1; 10,1] ммоль/сут (РИ 2,5–8). Всем пациентам проведено хирургическое лечение ПГПТ, по данным послеоперационного гистологического исследования у 46 человек (92%) была диагностирована аденома, у 2 (4%) — атипичная аденома и у 2 (4%) — карцинома ОЩЖ.

Результаты проведенных исследований и сравнение групп приведены в таблицах 1–4. Пациенты и группа сравнения ожидаемо отличались по показателям минерального обмена, характерным для ПГПТ (табл. 1). По показателям жирового, пуринового и углеводного обмена отличий не обнаружено (табл. 2).

Нами были выявлены различия по ряду эхокардиографических показателей: у пациентов с ПГПТ был меньше объем левого предсердия и реже встречалось уплотнение створок клапанов (табл. 3).

В ходе плетизмографии пациенты с ПГПТ характеризовались большей скоростью пульсовой волны и большей продолжительностью систолы. Сывороточные концентрации эндоглина у пациентов с ПГПТ были ниже, чем в контрольной группе (табл. 4).

Отрицательные корреляции обнаружены для альбумин-скорректированного кальция и ЛПВП, %ED и эндоглина. Такие же закономерности выявлены и для ПТГ. Сведения об уровнях значимости и значениях коэффициентов корреляции представлены в таблице 5; приводятся только значения, достигшие статистической значимости. Графически корреляции между уровнями альбумин-скорректированного кальция, ПТГ с эндоглином и значениями ALP75% представлены на рисунке 2.

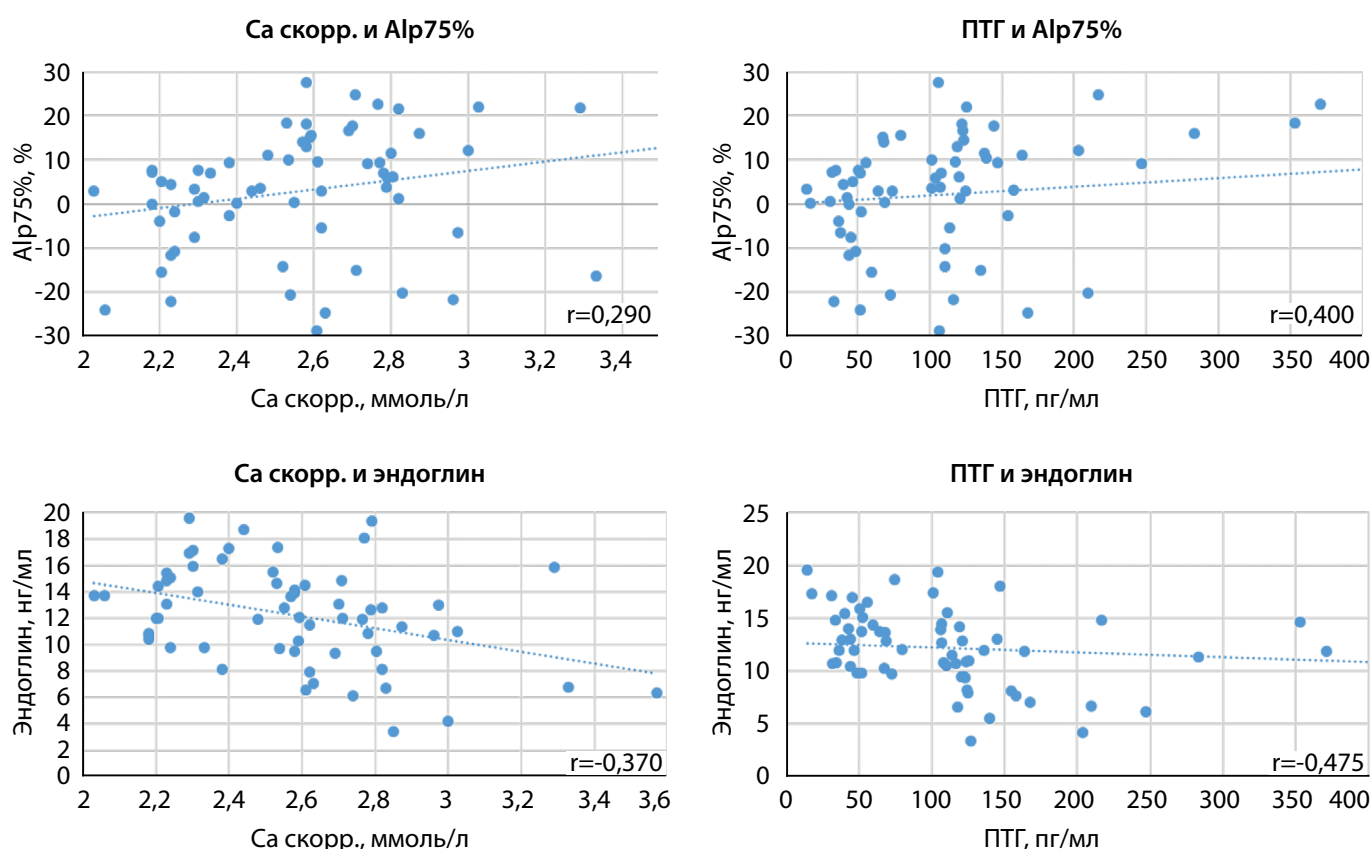


Рисунок 2. Корреляция сывороточных концентраций альбумин-скорректированного кальция и ПТГ с концентрациями эндоглина и значениями ALP75%.

Figure 2. Correlation of serum concentrations of albumin-adjusted calcium and PTH with endoglin concentrations and ALP75% (peripheral augmentation index at pulse rate 75 per minute) values.

Таблица 1. Характеристика обследованных групп (n=71): демографические, антропометрические показатели, маркеры костно-минерального обмена и функции почек

Параметр	Рефе- ренсный диапазон	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректи- рованный уровень значимости (p ₀)	Критерий
		Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n			
Демографическая и антропометрическая характеристика								
Возраст, лет	—	48 [39; 55]	50	48 [39; 57]	21	0,900	0,046	U-тест
Пол, М:Ж	—	5:45 (10,0%;90,0%)	50	2:19 (10,5%;89,5%)	21	0,951	0,049	χ ²
ИМТ, кг/м ²	—	24,7 [22,5; 28,0]	50	24,1 [20,8; 25,0]	21	0,055	0,020	U-тест
Костно-минеральный обмен и фильтрационная функция почек								
Са общ., ммоль/л	2,15–2,55	2,75 [2,67; 2,9]	49	2,36 [2,31; 2,41]	21	<0,001	0,001	U-тест
Са ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,29 [1,24; 1,33]	46	1,12 [1,09; 1,14]	21	<0,001	0,003	U-тест
Са скорр., ммоль/л	2,15–2,55	2,7 [2,58; 2,82]	44	2,2 [2,2; 2,3]	21	<0,001	0,004	U-тест
ПТГ, пг/мл	15–65	123,5 [106,8; 163,6]	50	44,0 [34,4; 51,5]	21	<0,001	0,005	U-тест
25(ОН)D, нг/мл	30–100	22,5 [16,5; 34,0]	49	38,1 [32,2; 40,8]	21	<0,001	0,007	U-тест
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	0,84 [0,75; 0,95]	45	1,17 [1,11; 1,22]	21	<0,001	0,008	U-тест
Мочевина	3,2–7,4	4,45 [3,88; 5,4]	48	4,1 [3,8; 5,9]	21	0,744	0,042	U-тест
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	—	97,0 [81,0; 103,0]	49	96 [88; 102]	21	0,229	0,029	U-тест
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	70,0 [58,5; 95,5]	43	62,0 [50,0; 73,0]	21	0,112	0,022	U-тест

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. Са — кальций, ДИ — доверительный интервал, Ме — медиана, ПТГ — паратгормон, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Характеристика обследованных групп (n=71): углеводный, жировой и пуриновый обмен

Параметр	Референсный диапазон	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректированный уровень значимости (p ₀)	Критерий
		Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n			
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	5,20 [4,73; 5,80]	46	5,50 [4,95; 6,93]	21	0,217	0,028	U-тест
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	3,21 [2,60; 3,81]	45	3,4 [2,8; 5,2]	21	0,315	0,033	U-тест
ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,6	1,36 [1,20; 1,68]	45	1,50 [1,35; 1,75]	21	0,158	0,026	U-тест
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	1,10 [0,83; 1,35]	46	1,2 [0,8; 2,2]	21	0,850	0,045	U-тест
Мочевая кислота, мкмоль/л	202–416	316,3 [242,1; 363,3]	42	251,4 [211,0; 327,8]	21	0,744	0,043	U-тест
Глюкоза, ммоль/л	3,1–6,1	4,9 [4,6; 5,3]	48	4,9 [4,7; 5,4]	21	0,229	0,030	U-тест

Примечание: Ме — медиана, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Таблица 3. Результаты эхокардиографии, ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей в обследованных группах

Параметр	Референсный диапазон	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректированный уровень значимости (p ₀)	Критерий
		Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n			
Фракция выброса левого желудочка, %	≥55	62,5 [62,0; 65,0]	50	63,0 [61,0; 65,0]	21	0,974	0,050	U-тест
Толщина ЗСЛЖ, мм	6–9	8,6 [8,0; 9,0]	50	9,0 [8,0; 9,0]	21	0,452	0,037	U-тест
Толщина МЖП, мм	6–9	9 [8; 10]	50	9,0 [9,0; 9,0]	21	0,291	0,032	U-тест
КДР ЛЖ, мм	39–53	45,0 [42,3; 48,0]	50	46,0 [43,0; 47,0]	21	0,494	0,038	U-тест
Объем левого предсердия, мл	22–52	40,0 [35,5; 46,5]	47	53,0 [42,0; 58,0]	21	<0,001	0,009	U-тест
ИММ ЛЖ, г/м ²	Мужчины 49–115, женщины 43–95	71,1 [62,25; 79,12]	50	74,2 [64,8; 79,3]	21	0,592	0,039	U-тест
Геометрия ЛЖ:	—	—	—	—	—	0,914	0,047	χ ²
• нормальная	—	35 (70,0%; 55,4–82,1)	50	16 (76,2%; 52,8–91,8)	21	—	—	—
• концентрическая гипертрофия	—	7 (14,0%; 5,8–2,7)	50	3 (14,3%; 3,0–36,3)	21	—	—	—
• концентрическое ремоделирование	—	4 (8,0%; 2,2–19,2)	50	1 (4,8%; 0,1–23,8)	21	—	—	—
• эксцентрическая гипертрофия	—	4 (8,0%; 2,2–19,2)	50	1 (4,8%; 0,1–23,8)	21	—	—	—
Кальциноз грудной части аорты	—	4 (8,0%; 2,2–19,2)	50	1 (4,8%; 0,1–23,8)	21	0,626	0,041	χ ²
Кальциноз клапанов:	—	—	—	—	—	0,001	0,011	χ ²
• нет	—	33 (66,0%; 51,2–78,8)	50	4 (19,0%; 5,4–41,9)	21	—	—	—
• уплотнение	—	15 (30,0%; 17,9–44,6)	50	15 (71,4%; 47,8–88,7)	21	—	—	—
• есть	—	2 (4,0%; 0,5–13,7)	50	2 (9,5%; 1,2–30,4)	21	—	—	—
Атеросклероз БЦА	—	29 (58,0%; 43,2–71,8)	50	7 (33,3%; 14,6–57,0)	21	0,020	0,017	χ ²
Толщина КИМ внутренней сонной артерии, мм	<0,9	0,8 [0,7; 0,9]	46	1,0 [0,7; 1,1]	—	0,023	0,018	U-тест
Атеросклероз артерий нижних конечностей	—	13 (26,0%; 14,6–40,3)	50	8 (38,1%; 18,1–61,6)	21	0,360	0,034	χ ²
Толщина КИМ ОБА, мм	<0,9	0,65 [0,50; 0,88]	46	0,7 [0,6; 0,8]	21	0,418	0,036	U-тест
Наличие гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей	—	1 (2,1%; 0,1–11,1)	48	0 (0,0%; 0,0–16,1)	21	—	—	—
Наличие медиакальциноза артерий нижних конечностей	—	2 (4,2%; 0,5–14,3)	48	3 (14,3%; 3,0–36,3)	21	0,136	0,024	χ ²

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. ДИ — 95% доверительный интервал (по Клопперу–Пирсону). БЦА — брахиоцефальные артерии, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечный диастолический размер, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, Ме — медиана, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОБА — общая бедренная артерия.

Таблица 4. Результаты фотоплетизмографии и исследования сывороточной концентрации эндоглина в обследованных группах

Параметр	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректированный уровень значимости (p ₀)	Критерий
	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n			
Результаты фотоплетизмографии							
Alp75%, %	9,3 [-1,05; 15,75]	47	0,6 [-7,5; 5,1]	21	0,008	0,016	U-тест
Alp%, %	7,9 [-6,2; 18,1]	47	-0,3 [-12,7; 3,2]	21	0,004	0,014	U-тест
SI, м/с	7,6 [7,25; 7,80]	47	7,9 [7,2; 8,1]	21	0,147	0,025	U-тест
%ED, %	35 [31,5; 36]	47	36,0 [35,0; 38,0]	21	0,003	0,013	U-тест
RI, %	34,1 [24,2; 38,6]	47	24,3 [20,7; 35,0]	21	0,094	0,021	U-тест
Сывороточная концентрация эндоглина							
Эндоглин, нг/мл	10,95 [8,13; 13,20]	48	13,98 [11,98; 15,92]	21	0,002	0,012	U-тест

Примечание. Полужирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. Alp75% — периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 в минуту, Alp% — периферический индекс аугментации, SI — индекс жесткости крупных артерий, %ED — продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла, RI — индекс отражения. В объединенной группе были обнаружены положительные корреляции между концентрацией альбумин-скорректированного кальция и ПТГ с Alp75%, Alp%; между ПТГ и показателем sPa, а также между концентрациями фосфора и эндоглина.

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа в объединенной группе (n=71)

Параметр 1	Параметр 2	n	r	p	p ₀
Са скорр., ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	63	-0,277	0,028	0,042
	Alp75%, %	63	0,290	0,002	0,025
	Alp, %	63	0,265	0,036	0,046
	%ED, %	63	-0,322	0,001	0,021
	Эндоглин, нг/мл	63	-0,370	0,003	0,029
ПТГ, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	66	-0,359	0,003	0,033
	Alp75%, %	68	0,400	<0,001	0,004
	Alp, %	68	0,414	<0,001	0,008
	%ED, %	68	-0,427	<0,001	0,013
	sPa	68	0,251	0,039	0,050
	Эндоглин, нг/мл	69	-0,475	<0,001	0,017
Эндоглин, нг/мл	Фосфор, ммоль/л	65	0,363	0,003	0,038

Примечание. Полужирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. Alp75% — периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 в минуту, Alp% — периферический индекс аугментации, SI — индекс жесткости крупных артерий, %ED — продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла, RI — индекс отражения, sPa — центральное систолическое давление, ПТГ — паратгормон, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Нежелательных явлений (кровотечений и экхимозов в местах венепункций, контактных аллергических реакций) в ходе проведения исследований не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Исследованные выборки являются смещенными. Набор пациентов с ПГПТ проводился в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, куда на-

правляются преимущественно пациенты с нетипичным/тяжелым течением заболевания. Это обуславливает, в частности, достаточно большое количество больных с карциномами и атипическими аденомами ОЩЖ в представленной выборке (8%).

Сопоставление с другими публикациями

Большая распространенность ССЗ у пациентов с ПГПТ была неоднократно продемонстрирована, в том числе на российской популяции [5, 15].

ПТГ способен напрямую способствовать прогрессированию атеросклероза из-за активации кальцификации и ремоделирования сосудов. Косвенный проатерогенный эффект ПТГ оказывает за счет стимуляции воспалительных каскадов [34]. В кардиомиоцитах ПТГ активирует протеинкиназу C, что приводит к гипертрофии миокарда [35], в т.ч. определяемой при эхокардиографии.

В связи с этим особенно важно определить, являются ли ССЗ «неклассическими» осложнениями ПГПТ, существуют ли их ранние предикторы и влияет ли на их прогрессию тактика ведения пациентов.

Одним из перспективных направлений является изучение ЭД при ПГПТ. Так, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований позволяют говорить о большей сосудистой жесткости [36, 37], снижении поток-опосредованной дилатации [38, 39] и активации окислительных процессов при ПГПТ [18]. Это согласуется с полученными нами фотоплетизмографическими данными о повышении $Alp\%$ и $Alp75\%$, а также о снижении $\%ED$ у пациентов с ПГПТ по сравнению с условно здоровыми лицами. Отсутствие более выраженных различий (например, по индексам резистивности крупных и мелких артерий) может быть обусловлено дизайном работы (включались только пациенты без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза).

Большая частота уплотнения клапанов сердца в группе сравнения может приводить к увеличению объема левого предсердия за счет нарушения внутрисердечной гемодинамики (однако размеры камер сердца оставались в пределах нормы). Наши результаты не совпадают с ранее опубликованными сведениями о большей кальцификации структур сердца при ПГПТ [40–42]. Это может являться результатом относительно небольшой мощности исследования.

На основании анализа литературы может сложиться впечатление, что между повреждением сосудистой стенки и концентрацией SENG есть однозначная прямая связь. В этом отношении результаты нашей работы являются парадоксальными: при ПГПТ, ассоциированном с большей частотой ССЗ, концентрации SENG оказались ниже. Однако концентрации SENG могут снижаться по мере прогрессирования атеросклероза из-за образования комплексов SENG/TGF- β [27]. Ранее было показано, что концентрации SENG ниже у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми [28]. I. Cruz-Gonzalez и соавт. объясняют это изменением активности металлопротеиназ [28], также снижение концентрации SENG, по их данным, может отражать снижение продукции монооксида азота эндотелиальными клетками и нарушение процессов вазодилатации [43]. Нами получены данные о том, что концентрации SENG отрицательно коррелировали с уровнями ПТГ, что соответствует представлениям о снижении продукции монооксида азота при ПГПТ [17].

Кроме того, концентрации SENG в нашем исследовании отрицательно коррелировали с уровнем кальция и положительно — с уровнем фосфора. В экспериментальных работах показано, что гиперкальциемия приводит к нарушению эндотелиальной вазодилаторной функции, и эти нарушения тем более выражены, чем выше кальциемия [44, 45]. Взаимосвязь с концентрацией фосфора в этом случае, скорее всего, является реципрокной, т.к. для ПГПТ характерны гиперкальциемия и гипофосфатемия [32].

В совокупности это позволяет предположить, что SENG может рассматриваться как маркер ЭД при ПГПТ, однако требуются дополнительные исследования.

Клиническая значимость результатов

С клинической точки зрения полученные результаты представляют ценность как пилотное исследование растворимой формы эндоглина в качестве маркера ЭД у пациентов с ПГПТ.

Ограничения исследования

К ограничениям данной работы можно отнести:

- относительно небольшую мощность и, следовательно, снижение уровней значимости полученных результатов после применения поправок на множественность сравнений;
- отсутствие проспективного наблюдения за пациентами;
- отсутствие морфологической верификации изменений экспрессии эндоглина в эндотелии сосудов;
- изолированное исследование эндоглина как маркера ЭД.

Направления дальнейших исследований

В качестве следующего этапа работы планируется расширение выборки пациентов и проведение проспективного исследования для уточнения динамики показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, до и после радикального лечения ПГПТ, а также расширение спектра исследуемых маркеров ЭД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ПГПТ характеризуются тенденцией к более низкой сывороточной концентрации растворимого эндоглина, при этом обнаружены взаимосвязи между его концентрацией и показателями кальциемии и фосфатемии. Дальнейшие исследования позволят установить патогенетический механизм выявленных взаимосвязей и оценить роль эндоглина как предиктора сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом», №121030100032-7.

Конфликт интересов. Н.Г. Мокрышева является членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Бибик Е.Е. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Добрева Е.А. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Елфимова А.Р. — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; Еремкина А.К. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок; Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Никанкиной Л.В., заведующей клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Богданову В.П., научному

сотруднику ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, и всем сотрудникам отдела кардиологии и сосудистой хирургии за помощь в организации данного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health*. 2021;21(1):401. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10429-0>
- Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
- Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):485-493. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x>
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of Primary Hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An Update on the Changing Epidemiology of the Disease. *J Bone Miner Res*. 2005;21(1):171-177. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910>
- Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrova EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
- Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Айнетдинова А.Р., и др. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 236-244. [Bibik EE, Dobrova EA, Ajnetdinova AR, et al. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):236-244. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>
- Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabet Med*. 1991;8(7):683-687. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01678.x>
- Taylor WH, Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997;14(5):386-389. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199705\)14:5<386::AID-DIA362>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199705)14:5<386::AID-DIA362>3.0.CO;2-3)
- Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, et al. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121(3):287-294. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(97\)90357-3](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(97)90357-3)
- Hagström E, Lundgren E, Lithell H, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):253-260. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x>
- Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine*. 2014;47(2):581-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0091-z>
- Vestergaard P, Møllerup CL, Frøkjær VG, et al. Cardiovascular Events before and after Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2003;27(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6541-z>
- Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):925-931. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346443>
- Ponvilawan B, Charoenngam N, Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13740>
- Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Добрева Е.А., и др. Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25. — №8. — С. 54-66. [Gorbacheva AM, Bibik EE, Dobrova EA, et al. Structure of metabolic disorders and cardiovascular disease in patients with primary hyperparathyroidism: a single-center retrospective observational study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(8):54-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222508154>
- Sun H-J, Wu Z-Y, Nie X-W, Bian J-S. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The link between inflammation and hydrogen sulfide. *Front Pharmacol*. 2020;(10):1568. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>
- Gambardella J, De Rosa M, Sorriento D, et al. Parathyroid hormone causes endothelial dysfunction by inducing mitochondrial ROS and specific oxidative signal transduction modifications. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9582319>
- Deska M, Romuk E, Segiet OA, et al. Oxidative stress and angiogenesis in primary hyperparathyroidism. *Eur Surg*. 2017;49(3):118-126. doi: <https://doi.org/10.1007/s10353-016-0457-6>
- Almqvist EG, Bondeson A-G, Bondeson L, Svensson J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):139-144. doi: <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.543694>
- López-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2010;299(4):H959-H974. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01251.2009>
- Bellón T, Corbi A, Lastres P, et al. Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor- β -binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions. *Eur J Immunol*. 1993;23(9):2340-2345. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.1830230943>
- Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):383-388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.003>
- Li Q, Lin F, Ke D, et al. Combination of endoglin and ASCVD risk assessment improves carotid subclinical atherosclerosis recognition. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(4):331-341. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.50898>
- Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, et al. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. *Heart Vessels*. 2012;27(4):344-351. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0163-z>
- Blázquez-Medela AM, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, et al. Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients. *BMC Med*. 2010;8(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-86>
- Cui S, Lü S, Chen Y, et al. Relationship among soluble CD105, hypersensitive C-reactive protein and coronary plaque morphology: an intravascular ultrasound study. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(2):128-132. doi: <https://doi.org/10.1097/00029330-200801020-00007>
- Li C, Bethell H, Wilson P, et al. The significance of CD105, TGF β and CD105/TGF β complexes in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;152(1):249-256. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00476-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00476-1)
- Cruz-Gonzalez I, Pabón P, Rodríguez-Barbero A, et al. Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2008;12(3):955-961. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00156.x>
- Atfi A, Baron R. PTH battles TGF- β in bone. *Nat Cell Biol*. 2010;12(3):205-207. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb0310-205>
- Qiu T, Wu X, Zhang F, et al. TGF- β type II receptor phosphorylates PTH receptor to integrate bone remodelling signalling. *Nat Cell Biol*. 2010;12(3):224-234. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb2022>
- Sowa H, Kaji H, Kitazawa R, et al. Menin inactivation leads to loss of transforming growth factor β inhibition of parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion. *Cancer Res*. 2004;64(6):2222-2228. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3334>

32. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
33. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Ожирение. Клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ; 2020. [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov, Obshchestvo bariatricheskikh khirurgov. *Ozhirenie. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Minzdrav RF; 2020. (In Russ.)].
34. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Physiol*. 2007;292(4):F1215-F1218. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00406.2006>
35. Schlüter K-D, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998;37(1):34-41. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00194-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00194-6)
36. Dural C, Okoh AK, Seicean A, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2016;159(1):218-225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.07.037>
37. Rosa J, Raska I, Wichterle D, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(3):296-300. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2010.232>
38. Kosch M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res*. 2000;47(4):813-818. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00130-9)
39. Nilsson I-L, Åberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery*. 1999;126(6):1049-1055. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2099.101422>
40. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease? A review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776-1787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010>
41. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(2):77-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-008-0014-8>
42. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):925-931. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346443>
43. Jerkic M, Rivas-Elena JV, Prieto M, et al. Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB J*. 2004;18(3):609-611. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0197fje>
44. Nilsson I-L, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery*. 2001;130(6):986-990. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118368>
45. Režić-Mužinić N, Čikeš-Čulić V, Božić J, et al. Hypercalcemia induces a proinflammatory phenotype in rat leukocytes and endothelial cells. *J Physiol Biochem*. 2013;69(2):199-205. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-012-0202-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Добрева Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Dobрева, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-7346>; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Растворимый эндоглин — потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 358-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12923>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Bibik EE, Dobрева EA, Elfimova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Soluble endoglin as a perspective marker of endothelial dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):358-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12923>

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ RS4920566 ГЕНА РЕЦЕПТОРА СЛАДКОГО ВКУСА (TAS1R2), ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К САХАРАМ И ПИЩЕВЫМ ПРЕДПОЧТЕНИЕМ СЛАДКИХ ПРОДУКТОВ

© К.А. Франк¹, Л.А. Гордеева^{1*}, Е.Н. Воронина², Н.С. Величкович³, Е.А. Соколова², Е.Г. Поленок¹, С.А. Мун¹, Т.В. Тамарзина⁴

¹Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (Институт экологии человека СО РАН), Кемерово, Россия

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

³Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

⁴Кемеровский государственный институт культуры, Кемерово, Россия

Обоснование. Повышенное употребление сладкой и высококалорийной пищи ведет к увеличению массы тела у людей и развитию метаболического синдрома. Большое внимание уделяется персонализированному подходу к коррекции питания на основе генетического тестирования. Генетические предпосылки вкусовой чувствительности людей к сладким стимулам остаются недостаточно изученными. Роль полиморфизма *g.18853330 A>G (rs4920566)* гена *TAS1R2* в предпочтении к сладкому до конца не изучена.

Цель. Изучить возможную связь полиморфизма гена *TAS1R2 rs4920566* с чувствительностью к природным сахарам и пищевым предпочтением высококалорийных сладких продуктов у человека.

Материалы и методы. Проведено одновыборочное экспериментальное исследование. Участниками были условно здоровые студенты, давшие добровольное согласие на его проведение. Чувствительность к сахарам оценивали в двух дегустационных тестах. Пороговую чувствительность (ПЧ) к сахарозе с разведением от 8,0 до 500 мМ/л определяли по ступенчатой методике. Для оценки пищевых предпочтений сладких продуктов использовали специально разработанные анкеты с контрольным списком продуктов. Геномную ДНК выделяли из клеток буккального эпителия методом адсорбции ДНК с неорганическим сорбентом в присутствии хаотропного агента. Типирование полиморфизма *rs4920566* гена *TAS1R2* осуществляли с помощью асимметричной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. В исследование включены 26 юношей и 110 девушек, средний возраст которых составил 20,8±4,8 (SD) года. Пол был значимым фактором, влияющим на восприятие вкуса сладости сахаров (мальтозы, глюкозы, сахарозы и фруктозы) у студентов. Юноши чаще, чем девушки, не могли различить вкус четырех сахаров ($\beta = -2,93$ (0,99); $p = 0,003$). Полиморфизм гена *rs4920566 TAS1R2* не влиял на способность студентов различать вкус четырех природных сахаров. Обнаружено, что вариационные ряды значений ПЧ к сахарозе у девушек с аллелем А (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}} = 0,002$) и генотипом А/Г (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}} = 0,010$) были значимо более низкими по сравнению с юношами. Отдельно у девушек с генотипом Г/Г диапазон ПЧ к сладкому вкусу сдвинут в сторону более высоких концентраций сахарозы по сравнению с девушками с генотипом А/Г (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}} = 0,039$). Проверка гипотезы о случайности связи между генотипами *rs4920566* гена *TAS1R2* и рейтингом симпатий продуктов со сладким вкусом по тесту Краскела–Уоллиса не позволила сделать вывод о том, что генотипы А/А, А/Г и Г/Г гена *TAS1R2* влияют на выбор сладких высококалорийных продуктов у студентов.

Заключение. Собственные результаты согласуются с литературными данными и позволяют полагать, что *rs4920566* полиморфизм гена *TAS1R2* не может быть информативным маркером для диагностики метаболических состояний, ассоциированных с потреблением высококалорийной сладкой пищи. Вероятно, его функции связаны с механизмами нейротрансдукции сладкого вкусового сигнала.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сладкий вкус; порог чувствительности; пищевое предпочтение; полиморфизм, ген.

STUDY OF RELATIONSHIPS BETWEEN TASTE RECEPTOR GENE (TAS1R2) POLYMORPHISM RS4920566 AND SUGAR SENSITIVITY AND FOOD PREFERENCE OF SWEET PRODUCTS

© Ksenia A. Frank¹, Lyudmila A. Gordeeva^{1*}, Elena N. Voronina², Natalia S. Velichkovich³, Ekaterina A. Sokolova², Elena G. Polenok¹, Stella A. Mun¹, Tatiana V. Tamarzina⁴

¹Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of RAS (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russia

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

³Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

⁴Kemerovo State Institute of Culture, Kemerovo, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



BACKGROUND: Increased consumption of sweet and high-calorie foods leads to weight gain in humans and the development of metabolic syndrome. Great attention is given to a personalized approach to nutrition correction based on genetic testing. The genetic basis for human taste sensitivity to sweet stimuli remains understudied. The role of the g.18853330 A>G (rs4920566) polymorphism of the *TAS1R2* gene in preference for sweets has not been fully studied.

AIM: To investigate the possible relationship between rs4920566 polymorphism in *TAS1R2* gene and sensitivity to natural sugars and food preference of high-calorie sweet foods in humans.

MATERIALS AND METHODS: A single-sample experimental study was carried out. The study participants were conditionally healthy students who voluntarily agreed to conduct it. Sugar sensitivity was assessed in two tasting tests. Sucrose sensitivity thresholds (STS) were determined by staircase procedure (solutions: 8.0 to 500 mM/l). To assess food preferences for sweet foods, specially designed questionnaires with a checklist of products were used. Genomic DNA samples from all study participants were obtained from buccal epithelial cells. Genomic DNA was extracted from buccal epithelial cells using the adsorption of DNA with an inorganic sorbent in the presence of a chaotropic agent. Typing of the rs4920566 polymorphism in *TAS1R2* gene was performed using asymmetric real-time PCR.

RESULTS: The study included 26 young men and 110 young women which the average age was 20.8±4.8 (SD) years. Gender was a significant factor affecting the taste perception of the sweetness sugars (maltose, glucose, sucrose and fructose) in students. Young men more often than young women could not distinguish the taste of four sugars ($\beta=-2.93(0.99)$, $p=0.003$). The rs4920566 polymorphism in *TAS1R2* gene did not affect the ability of students to distinguish the taste of four natural sugars. It was found that the variation series of STS values for sucrose in young women with the A allele (16.0[16.0–31.0] versus 16.0[8.0–16.0] mmol/l, $p_{cor}=0.002$) and A/G genotype (16.0[16.0–31.0] vs. 16.0[8.0–16.0] mmol/l, $p_{cor}=0.010$) were significantly lower compared to young men. Separately, in young women with the G/G genotype the range of STS is shifted towards higher concentrations of sucrose compared with women with the A/G genotype (16.0[16.0–31.0] vs. 16.0[8.0–16.0] mmol/l, $p_{cor}=0.039$). Testing the hypothesis about the randomness of the relationship between the rs4920566 genotypes of the *TAS1R2* gene and the liking rating of foods with a sweet taste using Kruskal-Wallis test did not allow us to conclude that the A/A, A/G and G/G genotypes of the *TAS1R2* gene influence the choice of sugary high-calorie foods in students.

CONCLUSION: Our results are consistent with the literature data and confirm that rs4920566 polymorphism of *TAS1R2* gene cannot be an informative marker for the diagnosis of metabolic conditions associated with the consumption of high-calorie sweet foods. Likely, its functions are related to the mechanisms of neurotransduction of the sweet taste signal.

KEYWORDS: sweet taste; sensitivity thresholds; food preference; polymorphism; gene.

ОБОСНОВАНИЕ

Способность человека ощущать сладкий вкус связана с потреблением энергии, выбором продуктов и получением удовольствия от еды [1, 2]. Сахара вызывают у человека приятное вкусовое ощущение, но люди по-разному воспринимают интенсивность сладости. По сравнению с горькими, кислыми и солеными веществами высокие концентрации сахара в пище не стимулируют чувство отвращения. Разбалансированное питание из-за повышенного употребления высококалорийной сладкой пищи может стать причиной избыточной массы тела и вести к развитию серьезных болезней, таких как ожирение, сахарный диабет и рак [3, 4]. В связи с этим особое внимание сконцентрировано на персонализированном подходе к коррекции питания на основе генетического тестирования, при этом список полиморфных локусов постоянно расширяется.

Распознавание сладких веществ у грызунов и человека осуществляется белками-рецепторами T1R, ассоциированными с G-белками [5]. Исследования на клеточной линии НЕК-293 показали, что белки T1R2 и T1R3 образуют гетеродимерный рецептор, распознающий все природные сахара, сахарозаменители, сладкие пептиды и некоторые аминокислоты [6]. Причем в рецепторе белок T1R2 отвечает за восприятие всех сладких стимулов, тогда как белок T1R3 служит дополнительным низкоаффинным сенсором сахаров [7].

Установлено, что у человека белки T1R кодируются семейством генов *TAS1R*, локализованных на хромосоме 1p36 в следующем порядке: *TAS1R2-TAS1R1-TAS1R3*.

Ген *TAS1R2* наиболее полиморфен по сравнению с двумя остальными. Его вариабельность может влиять на чувствительность людей к сладким стимулам [8]. Ранее выявлены ассоциации отдельных полиморфных локусов *TAS1R2* с потреблением углеводов и чувствительностью к сахарам у людей с разным индексом массы тела [9] и повышенным содержанием триглицеридов в сыворотке крови [10].

Однако генетические предпосылки вкусовой чувствительности людей к сладким стимулам остаются недостаточно изученными. Однонуклеотидная замена (ОНЗ) g.18853330 A>G в интроне гена *TAS1R2* расположена в метилированной области и потенциально может вносить вклад в изменение сайта связывания с фактором транскрипции и, соответственно, в экспрессию гена [11]. Хотя ранее rs4920566 полиморфизм *TAS1R2* не был связан с потреблением сахара и нарушением обмена у людей [9, 12], его роль в предпочтении к сладкому до конца не изучена, проведены единичные исследования. Кроме того, по данным литературы, мужчины и женщины по-разному реагируют на вкусовые стимулы и отличаются пищевым поведением к сладостям [13]. Механизмы генетического контроля вкусовых реакций на сладкое у мужчин и женщин также остаются малопонятными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможную связь полиморфизма rs4920566 гена *TAS1R2* (g.18853330 A>G) с чувствительностью людей к природным сахарам и пищевым предпочтением высококалорийных сладких продуктов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Работа выполнена на базе лаборатории иммуногенетики ФИЦ Угля и Углекислоты СО РАН (Институт экологии человека СО РАН) и кафедры бионотехнологии Кемеровского государственного университета (КемГУ).

Время исследования. Исследование начато в марте 2019 г. и закончено в апреле 2021 г., электронная база собранного материала составлена в мае 2021.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция: студенты-добровольцы, обучающиеся в КемГУ и Кемеровском государственном медицинском университете, г. Кемерово.

Критерии включения: пол (мужской, женский), возраст (от 17 до 23 лет).

Критерии исключения: не применялись.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась произвольным способом.

Дизайн исследования

Одноцентровое одновыборочное сравнительное экспериментальное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Исследование состояло из двух дегустационных тестов, проводимых в разное время, и анкетирования. Перед началом каждого дегустационного теста и между испытаниями всем участникам было предложено прополоскать рот дистиллированной водой. Тестирование дегустационных растворов сахаров проводили спустя 2 ч после приема пищи. Студентам было предложено воздержаться от курения и жевательной резинки за 2 ч до тестирования. Все растворы сахаров готовили не позднее чем за 24 ч до начала тестирования и хранили при температуре +4°C. Во время тестирования все растворы были комнатной температуры.

Оценка различия вкуса натуральных сахаров. В тесте участвовал 41 студент. Способность людей различать вкус четырех натуральных сахаров (мальтозы, глюкозы, сахарозы и фруктозы) оценивали исходя из степени их сладости. Для этого использовали водные растворы сахарозы (ООО «Регион Трейд», г. Новосибирск), глюкозы (ООО «Развитие», г. Санкт-Петербург), фруктозы («НСБЕЕР», г. Москва) и мальтозы (ЗАО «ДИАДАР», г. Москва) с исходной концентрацией 1 М/л. Растворы сахаров объемом 20 мл были распределены в одноразовые пластиковые стаканчики с трехзначным кодом. Порядок предоставления стаканчиков был случайным. После дегустации участникам предлагалось расставить их в последовательности увеличения сладости раствора.

Оценка порога чувствительности сладкого вкуса. В тесте приняли участие 79 студентов. Порог чувствительности (ПЧ) к сладкому вкусу оценивали с помощью ступенчатой методики, приведенной в работе [9]. Использовался водный раствор сахарозы с расширенным

разведением от 8,0 до 500 мМ/л. Первоначальная концентрация раствора сахарозы, предоставляемого каждому участнику исследования, составила 31,0 мМ/л (10,6 г/л). Растворы сахарозы и дистиллированной воды объемом 20 мл были распределены в одноразовые пластиковые стаканчики, помеченные трехзначным кодом. Каждому участнику предоставлялся один стаканчик с раствором сахарозы и два стаканчика с водой, нейтральной по вкусу и запаху. Порядок предоставления стаканчиков был случайным. Если участник уверенно различал сладкий вкус раствора, то следующую концентрацию раствора сахарозы понижали. В случае сомнения, напротив, концентрацию сахарозы повышали. Пауза между испытаниями составляла не менее 10 мин. Все испытуемые студенты были проинформированы, что угадывание неприемлемо, если вкус содержимого трех стаканчиков не различался.

Оценка пищевого предпочтения сладких продуктов. 136 студентам было предложено заполнить анкету с вопросами о пищевом предпочтении девяти категорий продуктов, имеющих сладкий вкус. Каждый вопрос анкеты оценивался по десятибалльной шкале: «очень нравится» (10 баллов) и «совсем не нравится» (1 балл). Все продукты и напитки были известны участникам. Рейтинг симпатий продуктов использовался в качестве количественных переменных для статистического анализа.

Материалом для исследования послужили клетки буккального эпителия, которые хранили при температуре -20°C.

Протокол исследования включал заполнение карт с анамнестическими данными (пол, возраст, национальная принадлежность, хронические заболевания, курение) и внесение результатов дегустационных тестов, анкетирования и генотипирования полиморфизма rs4920566 TAS1R2.

Методы

Выделение геномной ДНК из клеток буккального эпителия осуществляли с помощью метода адсорбции ДНК с неорганическим сорбентом (боросиликатное стекло) в присутствии хаотропного агента — гуанидина тиоцианата (Gu). В пробирку с буккальными клетками добавляли 250 мкл лизирующего буфера (6 М Gu-HCl, 40 мМ Трис-HCl (pH 7–8), 36 мМ ЭДТА), прогревали при температуре 65°C 5 мин, а затем вносили 20 мкл сорбента. Осадок дважды отмывали буфером (55% этанол, 10 мМ Трис-HCl (pH 7–8), 100 мМ NaCl) и однократно 70% этанолом (400 мкл). Подсушивали 10 мин при температуре 56°C. Затем вносили 100 мкл буфера для элюции (10 мМ Трис-HCl (pH 7–8), 0,5 мМ ЭДТА) и прогревали 10 мин при температуре 56°C. Суспензию осаждали центрифугированием при 13 000 об/мин в течение 2 мин. Супернатант, содержащий 20–100 нг ДНК, отбирали и хранили при -20°C.

Типирование ОНЗ в гене TAS1R2 (g.18853330 A>G, rs4920566) осуществляли с помощью метода асимметричной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием флуоресцентно-меченного олигонуклеотидного зонда и последующим анализом кривых плавления. Реакцию амплификации проводили в термоциклере CFX96 (Bio Rad, США) при следующих условиях: начальная денатурация (96°C — 3 мин); затем 54 цикла, включающих денатурацию при 96°C, — 6 с,

отжиг праймеров при 56°C — 6 с и последующую элонгацию при 72°C — 6 с; регистрировали кривые плавления в диапазоне температур 35–85°C, повышая температуру на 0,5°C в каждом цикле от начальной температуры, каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазоне длин волн, соответствующем интервалу эмиссии флуорофора. Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл: 10 mM Трис-HCl (pH 8,9), 55 mM KCl, 2,5 mM MgCl₂, 0,05% Tween 20; 0,2 mM dNTP; 20–100 нг ДНК; 1 ед. акт. KlenTag-ДНК-полимеразы; растворы олигонуклеотидных праймеров и зонда в следующих концентрациях: лимитирующий — 0,1 mM (5'-gaattgtggtgccagttg-3'), избыточный — 1 mM (5'-aagaggagtaaagcaccat-3'), зонд — 0,1 mM (5'-R6G-ACTGCGTATTGCTGTATGTCC-BHQ-3').

Статистический анализ

Для оценки полученных результатов использовали пакет статистических программ Statistica for Windows v.8.0 (StatSoft, Inc.) и GenABEL, Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org). Проверку на нормальность распределения изучаемых признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Соответствие частот генотипов *TAS1R2* rs4920566 равновесию Харди-Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$. Связь аллелей *TAS1R2* rs4920566 со способностью к различию вкуса четырех сахаров изучали с помощью логистической регрессии (функция «glm» программы R). В качестве базовой модели исследовали аддитивную модель наследования признака, при которой гомозигота по аллелю G была закодирована как «2», гетерозигота — «1», а гомозигота по референсному аллелю A — «0». Для количественных признаков (порог чувствительности к сахарозе, рейтинг симпатий продуктов со сладким вкусом) рассчитывали медиану (Me) и пределы вариаций (первый и третий квартили, Q25–Q75). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних количественных признаков осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскела-Уоллиса (ANOVA) для независимых групп. Ко всем экспериментально установленным значениям p применяли статистическую коррекцию по Бонферрони. Результаты обсуждали при $0,05 \leq p \leq 0,1$.

Этическая экспертиза

Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИЭЧ СО РАН (протокол №57 от 05.03.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 136 студентов, средний возраст которых составил $20,8 \pm 4,8$ (SD) года. Распределение по полу было следующим: 26 (19,1%) юношей и 110 (80,9%) девушек. На момент тестирования все обследуемые лица были условно здоровы и не имели патологии, связанной с сахарным диабетом, ожирением (индекс массы тела не превышал 25,0 кг/м², окружность талии для юношей была в пределах 90 см, а для девушек — 80 см), а также со стороны сердечно-сосудистой системы. Наци-

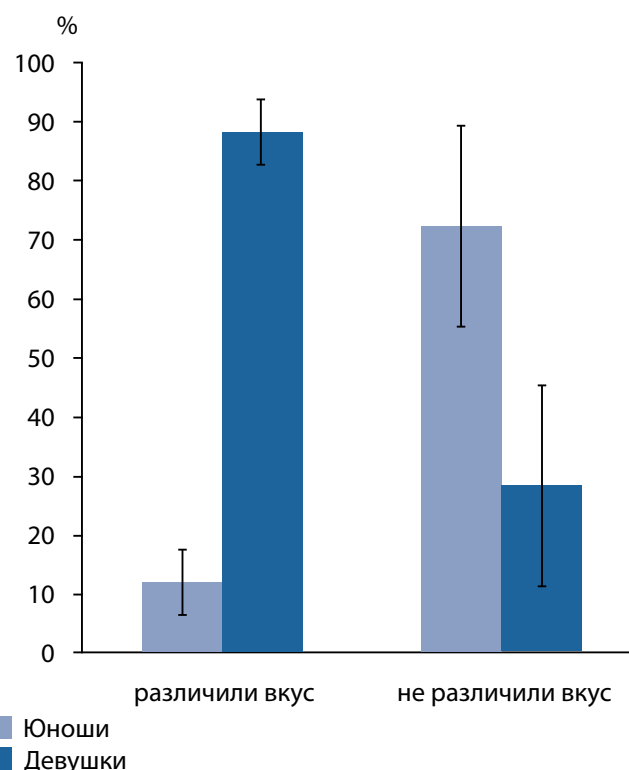


Рисунок 1. Диаграмма распределения (%) студентов в зависимости от пола и способности различать вкус четырех сахаров.

Figure 1. Graph of the distribution (%) of students according to gender and ability to distinguish the taste of four sugars.

ональный состав студентов был следующим: 123 (90,4%) студента принадлежали к русской этнической группе, а 13 (9,6%) — к народностям, имеющим азиатское происхождение (алтайцы, тувинцы, таджики и киргизы).

Основные результаты исследования

Типирование OH3 гена *TAS1R2* g.18853330 A>G (rs4920566) показало, что наблюдаемые частоты генотипов rs4920566 *TAS1R2* были сопоставимыми с ожидаемыми частотами в соответствии с законом Харди-Вайнберга ($p=0,37$, данные не показаны).

Оценка порога чувствительности сладкого вкуса.

Вкусовую чувствительность студентов к сахарам оценивали в двух дегустационных тестах, где определяли способность различать вкус четырех природных сахаров и пороговую чувствительность к сладкому вкусу. Сахара обладают неодинаковой сладостью [14]. Согласно шкале интенсивности сладости разных сахаров, верным было следующее расположение растворов относительно сахарозы: мальтоза → глюкоза → сахароза → фруктоза. Большинство студентов (83%) ощутили разницу во вкусе дегустируемых растворов сахаров и верно расположили их в порядке увеличения сладости, 17% студентов не смогли различить вкус. Как выяснилось, юноши чаще, чем девушки, не могли различить вкус четырех растворов сахаров (72% против 28%) (рис. 1).

Логистический регрессионный анализ показал, что пол студентов был значимым фактором, влияющим на восприятие вкуса сладости сахаров ($\beta=-2,93$ (0,99); $p=0,003$). Распределение частот генотипов rs4920566 гена *TAS1R2* в подгруппах студентов, отличивших

Таблица 1. Связь генетического и полового факторов с порогом вкусовой чувствительности к сахарозе у студентов

Фактор	Порог чувствительности к сахарозе (концентрация сахарозы, ммоль/л) Me [Q25–Q75]	p	
Полиморфизм rs4920566 гена <i>TAS1R2</i> (n=79)			
A/A	16,0 [16,0–16,0]	AA vs AG 0,442	
A/G	16,0 [8,0–16,0]	GG vs AG 0,409	
G/G	16,0 [8,0–31,0]	AA vs GG 0,726	
Пол			
юноши (n=14)	16,0 [8,0–31,0]	0,107	
девушки (n=65)	16,0 [8,0–16,0]		
Влияние двух факторов на порог чувствительности к сахарозе			
Полиморфизм rs4920566 гена <i>TAS1R2</i>	юноши	девушки	p
A/A	23,0 [16,0–31,0]	16,0 [12,0–16,0]	0,066
A/G	16,0 [8,0–31,0]	16,0 [8,0–16,0]	0,002 (0,010*)
G/G	8,0 [8,0–8,0]	16,0 [16,0–31,0]	0,066
аллель A (A/A+A/G)	16,0 [16,0–31,0]	16,0 [8,0–16,0]	0,0004 (0,002*)
аллель G (G/G+A/G)	16,0 [8,0–31,0]	16,0 [8,0–16,0]	0,263
p	AA vs AG 0,865	AA vs AG 0,209	-
	GG vs AG 0,039 (0,117)	GG vs AG 0,013 (0,039**)	
	AA vs GG 0,130	AA vs GG 0,042 (0,126)	

Примечание: Me — медиана, [Q25–Q75] — квартильный размах, критерий оценки p — U-критерий Манна-Уитни, в скобках значения после поправки Бонферрони: * — количество сравнений равно 5; ** — количество сравнений равно 3.

и не отличивших вкус четырех сахаров, было равновесным (данные не показаны, $p=0,631$, аддитивная модель), в том числе с учетом поправки на пол ($p=0,337$).

Обнаружено, что отдельно факторы полиморфизма rs4920566 гена *TAS1R2* и пол значимо не влияли на ПЧ к сахарозе у студентов (табл. 1).

В то же время оказалось, что оба фактора могут взаимодействовать друг с другом. Сопоставление значений медиан ПЧ к сладкому вкусу при одном и том же генотипе *TAS1R2* у юношей и девушек выявило статистически значимую связь только для генотипа A/G (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}}=0,010$), но не для генотипов A/A и G/G. Несмотря на одинаковые медианы ПЧ к сладкому вкусу у юношей и девушек с генотипом A/G, диапазон ПЧ у девушек был сдвинут в сторону более низких концентраций сахарозы и соответствовал высокой чувствительности к сладкому вкусу, чем у юношей (табл. 1). Такая же картина наблюдалась в случае носительства аллеля A rs4920566 гена *TAS1R2* (генотипы A/A+A/G). Обнаружено, что вариационный ряд значений ПЧ к сахарозе у девушек с аллелем A был значимо более низким по сравнению с юношами (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}}=0,002$). Вариационные ряды ПЧ к сладкому вкусу у юношей и девушек — носителей аллеля G (генотипы G/G+A/G) *TAS1R2* значимо не отличались ($p=0,263$).

Сравнение вариационных рядов значений ПЧ к сахарозе в зависимости от генотипа гена *TAS1R2* отдельно в подгруппах юношей и девушек не выявило каких-либо значимых различий между ними, за исключением генотипа G/G *TAS1R2* в подгруппе девушек (табл. 1). Оказалось, что у девушек с генотипом G/G *TAS1R2* диапазон ПЧ к сладкому вкусу сдвинут в сторону более высоких концентраций сахарозы по сравнению с девушками

с генотипом A/G (16,0 [16,0–31,0] против 16,0 [8,0–16,0] ммоль/л; $p_{\text{cor}}=0,039$) и связан с низкой чувствительностью к сладкому вкусу.

Оценка пищевого предпочтения сладких продуктов. Поскольку полиморфизм гена *TAS1R2* rs4920566 связан с чувствительностью студентов к сладкому вкусу, предположили, что он может влиять на пищевое предпочтение продуктов со сладким вкусом. С помощью теста Краскела–Уоллиса проверяли гипотезу о случайности связи между генотипами rs4920566 гена *TAS1R2* и рейтингом симпатий категорий продуктов со сладким вкусом. Различия между группами считали значимыми, если после введения поправки на множественность сравнений значение p было $\leq 0,002$. Данные представлены в таблице 2.

Как выяснилось, ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* не связана с выбором сладостей у студентов. Экспериментально рассчитанные значения уровня статистической значимости критерия Краскела–Уоллиса для рейтинга симпатий разных категорий сладких продуктов соответствовали неравенству $p \geq 0,002$. Полученные результаты не позволили отвергнуть нулевую гипотезу и сделать вывод о том, что рейтинг симпатий для сладких продуктов может отличаться у студентов с генотипами A/A, A/G и G/G гена *TAS1R2* (табл. 2). Подобные результаты были получены и в подгруппах юношей и девушек (данные не показаны).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Распределение частот генотипов rs4920566 гена *TAS1R2* значительно варьирует у людей разных этносов (табл. 3).

Таблица 2. Связь полиморфизма rs4920566 гена *TAS1R2* с рейтингом симпатий продуктов со сладким вкусом у студентов

Категория сладких продуктов	Калорийность*, ккал/100 г	Содержание углеводов*, %/100 г	<i>TAS1R2</i>			<i>TAS1R2</i> H (df=2, N=136); p
			A/A**	A/G**	G/G**	
Мед	328,0	83,3	1933,5	4831,0	2551,5	1,27; 0,528
Сухофрукты	300,0	70,5	1754,5	4720,0	2841,5	6,96; 0,030 [#]
Кондитерские изделия и сладости	336,0	63,1	1849,5	5129,0	2337,5	0,57; 0,751
Фруктовые батончики [#]	255,2	85,5	1824,5	5152,5	2339,0	0,80; 0,66
Варенье/джем*	285,0	74,0	1953,0	4972,5	2390,5	0,13; 0,948
Шоколад	550,0	57,6	1802,0	5163,0	2351,0	1,01; 0,601
Фруктово-ягодные соки/нектары	70,0	16,3	1844,0	4990,5	2481,5	0,91; 0,633
Газированные напитки	38,0	17,4	1722,5	5243,0	2350,5	2,10; 0,349
Негазированные напитки	28,0	6,8	2109,0	4914,0	2293,0	0,43; 0,807

Примечание: * — показатели приведены, исходя из значений для наиболее сладкого продукта в категории [15]; ** — сумма рангов рейтинга симпатий сладких продуктов; H — значения критерия Краскела-Уоллиса; N — количество наблюдений; df — число степеней свободы; p — уровень статистической значимости; [#] — критическим уровнем значимости считали значение 0,002 после проведения коррекции на множественность сравнений (количество статистических тестов равно 27).

Таблица 3. Распределение частот генотипов rs4920566 *TAS1R2* у людей разных этносов

Популяция/источник	<i>TAS1R2</i> rs4920566			n	X ² ; d(f)=2	p
	A/A	A/G	G/G			
Россия (настоящее исследование)	29 (0,213) [#]	73 (0,537)	34 (0,250)	136	-	-
Канада [9]	34 (0,383)	40 (0,449)	15 (0,168)	89	7,93	0,019
Италия [11]	401 (0,393)	456 (0,467)	164 (0,161)	1021	18,14	0,0001
Бразилия [16]	48 (0,253)	88 (0,463)	54 (0,284)	190	1,73	0,421
Казахстан [18]	85 (0,239)	181 (0,510)	89 (0,251)	355	0,43	0,807
Англия [17]	14 (0,225)	32 (0,516)	16 (0,258)	62	0,76	0,963
Чехия*	45 (0,455)	42 (0,424)	12 (0,121)	99	16,93	0,0002
Финляндия*	34 (0,343)	46 (0,465)	19 (0,192)	99	5,06	0,078
Великобритания (Англия и Шотландия)*	47 (0,516)	31 (0,341)	13 (0,143)	91	22,57	<0,0001
Испания*	42 (0,393)	52 (0,486)	13 (0,121)	107	12,00	0,002
Италия (провинция Таскана)*	41 (0,383)	53 (0,495)	13 (0,121)	107	11,31	0,003
Япония (Токио)*	20 (0,192)	44 (0,423)	40 (0,385)	104	5,15	0,076
Китай (дай, провинция Юньнань)*	13 (0,140)	44 (0,473)	36 (0,387)	93	5,46	0,065
Китай (Хань)*	18 (0,175)	41 (0,398)	44 (0,427)	103	8,44	0,014
Китай (южные Хань)	24 (0,229)	47 (0,448)	34 (0,324)	105	2,15	0,34
Вьетнам*	12 (0,121)	51 (0,515)	36 (0,364)	99	5,31	0,070
Бангладеш*	22 (0,256)	39 (0,453)	25 (0,291)	86	1,46	0,479
Пакистан*	16 (0,167)	48 (0,500)	32 (0,333)	96	2,14	0,341
Шри-ланкийские тамилы (Великобритания)*	20 (0,196)	54 (0,529)	28 (0,275)	102	0,22	0,894
Индусы (Великобритания)*	22 (0,216)	50 (0,490)	30 (0,294)	102	0,66	0,716
Провинция Пенджаб (Пакистан)*	16 (0,167)	48 (0,500)	32 (0,333)	96	2,14	0,341
Колумбия*	43 (0,457)	41 (0,436)	10 (0,106)	94	17,71	0,0001
США (Калифорния, мексиканцы)*	29 (0,453)	28 (0,438)	7 (0,109)	64	13,68	0,001
Перу*	46 (0,541)	33 (0,388)	6 (0,071)	85	28,28	<0,0001
Пуэрто-Рико*	29 (0,279)	50 (0,481)	25 (0,240)	104	1,43	0,488
Барбадос*	5 (0,052)	33 (0,344)	58 (0,604)	96	32,36	<0,0001
Нигерия*	4 (0,040)	31 (0,313)	64 (0,646)	99	40,25	<0,0001
Гамбия*	4 (0,035)	37 (0,327)	72 (0,637)	113	42,58	<0,0001
Кения*	3 (0,030)	29 (0,293)	67 (0,677)	99	46,20	<0,0001
Сьерра-Леоне*	1 (0,012)	24 (0,282)	60 (0,706)	85	48,91	<0,0001

Примечание: * — данные проекта 1000 геномов (база данных Ensembl) [19]; [#] — в скобках представлена частота встречаемости генотипа; критерий сравнения — хи-квадрат Пирсона.

Мы сопоставили собственные результаты с результатами других исследований (данные литературы и проекта «1000 Геномов»). Обнаружены значимые отличия ($p < 0,05$) в частотах встречаемости генотипов rs4920566 гена *TAS1R2* у обследуемых нами студентов и представителей отдельных этнических групп. Как оказалось, в пределах популяций, имеющих европейское происхождение, наблюдаются вариации в частотах аллелей и генотипов rs4920566 *TAS1R2*. Возможно, есть неучтенные особенности при формировании выборов, влияющие на их распределение.

Сопоставление с другими публикациями

Наше исследование показало, что полиморфизм rs4920566 гена *TAS1R2* не влиял на чувствительность к сладости четырех растворов сахаров у студентов, тогда как половой фактор являлся значимым при оценке сладости. Девушки лучше чувствовали разницу во вкусе четырех сахаров и правильно идентифицировали дегустлируемые растворы, в то время как юноши чаще ошибались в оценке сладости.

По данным литературы, женщины лучше идентифицируют сладкие растворы и чаще являются «супердегустаторами» по сравнению с мужчинами [13]. Поэтому предположили, что оба фактора, пол и rs4920566 полиморфизм гена *TAS1R2*, могут влиять на ПЧ к сладкому вкусу у студентов.

Аллель А ($p = 0,002$) и генотип А/Г ($p = 0,010$) *TAS1R2* были связаны с разным диапазоном ПЧ к сахарозе у юношей и девушек. Девушки с аллелем А и генотипом А/Г *TAS1R2* имели более низкий вариационный ряд ПЧ к сахарозе и, соответственно, более высокую чувствительность к сладкому вкусу по сравнению с юношами. Ассоциация генотипа А/Г *TAS1R2* с повышенной чувствительностью к сладкому вкусу у девушек может объясняться небольшим количеством обследуемых студентов, в результате чего ассоциации гомозиготных генотипов А/А и Г/Г не достигали статистической значимости ($p = 0,066$). В то же время отдельно в подгруппе девушек генотип Г/Г был ассоциирован с высоким диапазоном ПЧ к сахарозе и, соответственно, с низкой чувствительностью к сладкому вкусу.

Вкусовая чувствительность играет важную роль в пищевых привычках и энергетическом балансе организма. Предполагается, что люди с искаженной или пониженной вкусовой чувствительностью чаще предпочитают продукты, вызывающие большую стимуляцию вкуса и соматосенсорной системы, что ведет к неправильному питанию и, как следствие, метаболическому синдрому [20]. Можно было ожидать, что девушки с генотипом Г/Г *TAS1R2* являются «сладкоежками» и чаще могут отдавать предпочтение сладким продуктам, чем девушки с генотипами А/А и А/Г. Поэтому мы не исключили вероятность связи ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* с выбором сладких продуктов. Как выяснилось, связь ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* с выбором девяти категорий сладких продуктов у обследуемых лиц отсутствовала. По-видимому, этот полиморфизм гена *TAS1R2* не вносит какого-либо эффекта в стимуляцию вкуса сладкой пищи у людей. Вероятно, ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* не является информативной для оценки пищевых предпочтений сладких продуктов у людей. Наше предположение согласуется с данными

литературы. В литературе отсутствует связь между ОНЗ rs4920566 *TAS1R2*, употреблением сладкой пищи и развитием болезни (избыточный вес [9, 11], сахарный диабет II типа [12], кариес [16, 21]). В то же время корреляции ОНЗ rs4920566 *TAS1R2* с чувствительностью к сладкому вкусу у девушек и с чувствительностью людей к вкусу низкокалорийного подсластителя ребаудиозид А (стевию) и симпатии к продуктам с содержанием стевию [17] дают основание полагать, что эта ОНЗ может быть связана с механизмами нейротрансдукции сладкого вкусового сигнала.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования было небольшое количество юношей, поскольку по сравнению с девушками юноши менее озабочены вопросами своей фигуры и неохотно откликались на участие в исследовании. Кроме того, не была учтена связь полиморфизма rs4920566 *TAS1R2* с чувствительностью людей к другим сладким стимулам (аминокислотам, подсластителям), в том числе при патологии, поэтому требуется продолжение исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пол студентов, но не полиморфизм rs4920566 гена *TAS1R2*, являлся основным фактором при оценке сладости четырех растворов сахаров. Девушки лучше идентифицировали разницу во вкусе четырех сахаров, чем юноши. В то же время пол и ОНЗ rs4920566 совместно могут влиять на ПЧ к сахарозе. Девушки с аллелем А и генотипом А/Г *TAS1R2* имели более высокую чувствительность к сладкому вкусу по сравнению с юношами. Генотип Г/Г у девушек значимо ассоциирован с низкой чувствительностью к сладкому вкусу. ОНЗ rs4920566 гена *TAS1R2* значимо не влияла на выбор сладких продуктов у обследуемых студентов. Собственные результаты и данные литературы позволяют полагать, что этот полиморфизм гена *TAS1R2* не может быть информативным маркером для диагностики метаболических состояний, ассоциированных с потреблением высококалорийной сладкой пищи. Вероятно, полиморфизм rs4920566 гена *TAS1R2* может быть связан с механизмами нейротрансдукции сладкого вкусового сигнала. Наши результаты могут быть полезными в понимании молекулярных механизмов метаболического синдрома у людей. Исследование и характеристика генетических факторов, предрасполагающих к определенным сладким вкусовым стимулам, может стать инструментом адаптации моделей питания для поощрения здоровых пищевых привычек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена с привлечением средств ФИЦ УУХ СО РАН и кафедры бионанотехнологии КемГУ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Франк К.А. — получение и интерпретация результатов, написание статьи; Гордеева Л.А. — концепция исследования, написание статьи; Воронина Е.Н. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи;

Величкович Н.С. — существенный вклад в дизайн исследования и его проведение; Соколова Е.А. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Поленок Е.Г. — получение и интерпретация результатов, написание статьи; Мун С.А. — получение и интерпретация результатов; Тамарзина Т.В. — концепция и дизайн исследования. Все авторы одобрили финальную

версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают слова благодарности всем студентам, принявшим участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Spence C. Comfort food: A review. *Int J Gastron Food Sci*. 2017;9(4):105-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgfs.2017.07.001>
- Wilk K, Korytek W, Pelczyńska M, et al. The effect of artificial sweeteners use on sweet taste perception and weight loss efficacy: A review. *Nutrients*. 2022;14(6):1261. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14061261>
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б., Касьянова А.Н. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — №4. — С. 23-29. [Zakharova IN, Dmitriyeva YuA, Machneva EB, Kasyanova AN. Physiology of taste perception: the role of genetic and environmental factors in the formation of taste preferences. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):23-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-23-29>
- Chamoun E, Mutch DM, Allen-Vercos E, et al. A review of the associations between single nucleotide polymorphisms in taste receptors, eating behaviors, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(2):194-207. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1152229>
- Колесников С.С., Быстрова М.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы вкуса // *Биологические мембраны*. — 2018. — Т. 35. — №6. — С. 409-423. [Kolesnikov SS, Bystrova MF. Molecular and Cellular Mechanisms of Taste. *Biologicheskie membrany*. 2018;35(6):409-423. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S0233475518060063>
- Treesukosol Y, Smith KR, Spector AC. The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding. *Physiol Behav*. 2011;105(1):14-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.030>
- Гиляров Д.А., Сахарова Т.А., Буздин А.А. Молекулярные рецепторы вкусовых веществ // *Биоорганическая химия*. — 2009. — Т. 35. — №1. — С. 5-14. [Gilyarov DA, Sakharova TA, Buzdin AA. Molecular receptors of taste agents. *Bioorganic chemistry*. 2009;35(1):5-14 (In Russ.)].
- Bachmanov AA, Bosak NP, Floriano WB, et al. Genetics of sweet taste preferences. *Flavour Fragr J*. 2011;26(4):286-294. doi: <https://doi.org/10.1002/ffj.2074>
- Dias AG, Eny KM, Cockburn M, et al. Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2015;8(2):81-90. doi: <https://doi.org/10.1159/000430886>
- Carrai M, Campa D, Vodicka P, et al. Association between taste receptor (TAS) genes and the perception of wine characteristics. *Sci Rep*. 2017;7(1):9239. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08946-3>
- Farinella R, Erbi I, Bedini A, et al. Polymorphic variants in Sweet and Umami taste receptor genes and birthweight. *Sci Rep*. 2021;11(1):4971. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84491-4>
- Dotson CD, Zhang L, Xu H, et al. Bitter taste receptors influence glucose homeostasis. *PLoS One*. 2008;3(12):e3974. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003974>
- Spence C. Do men and women really live in different taste worlds? *Food Qual Prefer*. 2019;73:38-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2018.12.002>
- Гудман М., Морхауз Ф. *Органические молекулы в действии* — М.: Мир; 1977. 336 с. [Gudman M, Morhauf F. *Organicheskie molekuly v dejstvii*. Moscow: Mir; 1977. 336 p. (In Russ.)].
- Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник* / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна — М.: ДеЛи принт; 2002. 236 с. [Himicheskij sostav rossijskih pishhevyh produktov: Spravochnik. Ed by IM. Skurikhina, VA. Tutel'jana. Moscow: DeLi print; 2002. 236 p. (In Russ.)].
- Arid J, Antunes LAA, Koch LFA, et al. Association of taste receptor gene polymorphisms with dental caries. *Braz Oral Res*. 2020;34:e055. doi: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0055>
- Methven L, Ellis L, Kavaliauskaite G. Investigating perception and liking of non-nutritive sweeteners in individuals representing different taste receptor genotypes. In: 15th Weurman Flavour Research Symposium, 18-22 September 2017, Graz, Austria, P. 193-198; 2018. doi: <https://doi.org/10.3217/978-3-85125-593-5-42>. Available at: <http://centaur.reading.ac.uk/74805/> Accessed August 4, 2022.
- Sikheyeva N, Talzhanov Y, Dzhamukanov Z, et al. Genetic variations of nutrition related genes and food preferences in the kazakhs of Kazakhstan. *Eurasian J Appl Biotechnol*. 2021;4(1):17-32. doi: <https://doi.org/10.11134/btp.4.2021.2>
- Ensembl [Internet]. EMBL-EBI: European Molecular Biology Laboratory (EU) and The Wellcome Trust Sanger Institute (GB); 2022. - Human (GRCh38.p13) [Cited 2022 Aug 4]; Available from: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index
- Cattaneo C, Riso P, Laureati M, et al. Exploring Associations between Interindividual Differences in Taste Perception, Oral Microbiota Composition, and Reported Food Intake. *Nutrients*. 2019;11(5):1167. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11051167>
- Wendell S, Wang X, Brown M, et al. Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res*. 2010;89(11):1198-1202. doi: <https://doi.org/10.1177/0022034510381502>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Гордеева Людмила Александровна**, к.б.н. [Lyudmila A. Gordeeva, PhD in biology], адрес: Россия, 650065, Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10 [address: Leningradsky avenue, 10, 650065, Kemerovo, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5870-7584>; Researcher ID: R-2781-2016; Scopus Author ID: 14052058500; eLibrary SPIN: 6662-4616; e-mail: gorsib@rambler.ru

Франк Ксения Андреевна [Ksenia A. Frank]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-119X>; e-mail: kuzmina-k-a@yandex.ru

Воронина Елена Николаевна, к.б.н. [Elena N. Voronina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3405-6980>; eLibrary SPIN: 5290-4032; e-mail: voronina_l@mail.ru

Величкович Наталия Сергеевна, к.т.н. [Natalia S. Velichkovich, PhD in technology], eLibrary SPIN: 7206-4059; e-mail: velichkovich@yandex.ru

Соколова Екатерина Алексеевна, к.б.н. [Ekaterina A. Sokolova, PhD in biology], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4852-5661>; e-mail: sokolovaea2608@gmail.ru

Поленок Елена Геннадьевна, к.фарм.н. [Elena G. Polenok, PhD in pharmaceutical sciences], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-2340>; eLibrary SPIN: 3925-0185; e-mail: egpolenok@mail.ru

Мун Стелла Андреевна, к.м.н. [Stella A. Mun, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5530-3469>;

eLibrary SPIN: 5579-8939; Author ID: 142205; e-mail: stellamun@yandex.ru

Тамарзина Татьяна Владиславовна [Tatiana V. Tamarzina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8816-5579>;

e-mail: tamarzina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Франк К.А., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Величкович Н.С., Соколова Е.А., Поленок Е.Г., Мун С.А., Тамарзина Т.В. Изучение связи между полиморфизмом rs4920566 гена рецептора сладкого вкуса (*TAS1R2*), чувствительностью к сахарам и пищевым предпочтением сладких продуктов // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 369-377. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12908>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frank KA, Gordeeva LA, Voronina EN, Velichkovich NS, Sokolova EA, Polenok EG, Mun SA, Tamarzina TV. Study of relationships between taste receptor gene (*TAS1R2*) polymorphism rs4920566 and sugar sensitivity and food preference of sweet products. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):369-377. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12908>

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

© О.В. Желябина*, М.С. Елисеев, М.Н. Чикина

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Обоснование. Пациенты с подагрой нередко принимают глюкокортикоиды (ГК) и имеют высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2).

Цель. Оценить влияние длительного приема низких доз ГК на риск развития СД2 у пациентов с подагрой.

Материалы и методы. Включены 317 из 444 пациентов с подагрой и отсутствием СД2, принявших участие в проспективном исследовании по изучению факторов риска СД2. В выборку не вошли пациенты, использующие на протяжении наблюдения ГК с целью купирования острого приступа артрита, независимо от способа их применения (n=88), и не завершившие исследование (n=39). Оставшиеся пациенты были ретроспективно разделены на 2 группы: непрерывно принимавшие ≥ 180 дней преднизолон в дозе 5–10 мг/сут и не применявшие ГК в период наблюдения. Запланированные визиты проводились не реже 1 раза в 2 года. Во время 1-го визита пациентам проводилось назначение или коррекция уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии, в том числе низкими дозами ГК. Первичная конечная точка — развитие СД2, сравнивались показатели углеводного обмена (уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), сывороточного уровня глюкозы) исходно и по окончании исследования.

Результаты. 76 (24%) из 317 пациентов с подагрой непрерывно принимали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут на протяжении ≥ 180 дней, 241 (76%) пациент ГК за весь период наблюдения не получал. Средняя доза преднизолона у пациентов основной группы — $7,9 \pm 1,2$ мг/сут, длительность приема — $206,3 \pm 20,4$ дня.

СД2 развился за время наблюдения у 20% основной группы и у 22% группы сравнения (p=0,73). Пациенты, принимавшие ГК, были старше, чем не принимавшие ГК (p=0,01), у них чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность (p=0,04). По остальным сравниваемым параметрам достоверных различий между группами не было. У пациентов, получавших низкие дозы ГК, отмечены достоверное повышение среднего уровня HbA_{1c} (p=0,002); увеличение количества пациентов с уровнем глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л (p=0,004) к концу исследования относительно исходного. Исходный уровень HbA_{1c} у пациентов с развившимся СД2 был ожидаемо выше, среди них чаще выявлялись курильщики (p=0,01), они имели более высокий уровень мочевой кислоты сыворотки (p=0,001). Распространенность остальных факторов риска СД у развивших и не развивших СД2 значимо не различалась.

Заключение. Длительный прием низких доз ГК пациентами с подагрой достоверно риск развития СД2 не увеличивает, но может оказывать негативное влияние на углеводный обмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подагра; сахарный диабет; глюкокортикоиды; факторы риска; преднизолон; коморбидность; заболеваемость.

EVALUATION OF THE EFFECT OF LONG-TERM USE OF GLUCOCORTICOIDS ON THE RISK OF DEVELOPING DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH GOUT

© Olga V. Zhelyabina*, Maksim S. Eliseev, Mariya N. Chikina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

BACKGROUND: Patients with gout often take glucocorticoids (GCs) and are at high risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2).

AIM: Evaluation of the effect of long-term use of low doses of GCs on the risk of developing DM in patients with gout based on the results of a retrospective observation

MATERIALS AND METHODS: 317 out of 444 patients with gout and no DM2 who participated in a prospective study of risk factors for DM2 were included. The sample did not include patients who used GCs during the observation period to relieve an acute attack of arthritis, regardless of the method of their use (n=88) and who did not complete the study (n=39). The remaining patients were retrospectively divided into 2 groups: those who continuously took prednisolone at a dose of 5–10 mg/day for ≥ 180 days and did not use GCs during the observation period. Scheduled visits were carried out at least once every 2 years. During the 1st visit, patients were prescribed or corrected both urate-lowering and prophylactic anti-inflammatory therapy, including low doses of GCs. The primary end point was the development of DM2, carbohydrate metabolism indicators (HbA_{1c} levels, serum glucose levels) were compared at baseline and at the end of the study.

RESULTS: Of 317 patients with gout, 76 patients (24%) were continuously taking prednisolone at a dose of 5–10 mg/day for ≥ 180 days, 241 patients (76%) did not receive GCs during the entire follow-up period. The average dose of prednisolone in patients of the main group was 7.9 ± 1.2 mg/day, the duration of treatment was 206.3 ± 20.4 days.

DM2 developed during the observation period in 20% of the main group and in 22% of the comparison group (p=0.73). Patients who took GC were older than those who did not take GC (p=0.01), they were more likely to have CHF (p=0.04).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



There were no significant differences between the groups for the rest of the compared parameters. In patients treated with low doses of GC — a significant increase in the average level of HbA_{1c} ($p=0.002$); an increase in the number of patients with glucose levels ≥ 6.1 mmol/l ($p=0.004$) by the end of the study relative to the baseline. The initial level of HbA_{1c} in patients who developed DM2 was expectedly higher, among them smokers were more often detected ($p=0.01$), they had a higher level of serum UA ($p=0.001$). The prevalence of other risk factors for DM in those who developed and did not develop DM2 did not differ significantly.

CONCLUSION: Long-term use of low doses of GC in patients with gout does not significantly increase the risk of developing DM2, but may have a negative effect on carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: *gout; diabetes mellitus; glucocorticoids; risk factors; prednisone; comorbidity; incidence*

ОБОСНОВАНИЕ

Подагра — наиболее распространенная форма воспалительного артрита, и только в США ей страдают около 3,9% (9,2 млн) населения страны [1]. Несмотря на то что этиология и патогенез подагры хорошо изучены и существуют эффективные препараты, позволяющие полностью контролировать заболевание, приверженность к лечению остается неудовлетворительной, и большая часть больных не получают адекватной уратснижающей терапии [2–4]. Одной из причин низкой приверженности к терапии является страх риска развития обострения подагрического артрита, вероятность которого возрастает при приеме любых уратснижающих средств в первые месяцы терапии [5–7]. Назначение профилактического лечения может предотвратить повторные приступы подагры. Подобная тактика применения противовоспалительных препаратов на протяжении в среднем 6 мес параллельно приему уратснижающей терапии (УСТ) предлагается для практического использования у пациентов с подагрой большинством национальных и международных рекомендаций [8, 9]. Наиболее широко применяемыми препаратами для профилактики приступов являются колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) [10]. Последние являются наименее изученными: исследования длительного использования низких доз ГК у пациентов с подагрой до настоящего времени не проводились. Тогда как применение короткого курса ГК для купирования острых приступов подагрического артрита признано безопасным и не уступающим, а, по некоторым данным, превосходящим в этом отношении НПВП [11–13], данные о длительном применении ГК при подагре весьма ограничены и не содержат информации о безопасности такой терапии, в том числе, ее влиянии на риск развития у этих больных нарушений углеводного обмена [5, 14].

ГК стали активно использоваться при ревматических заболеваниях более 70 лет назад [15], и при таких заболеваниях, как системная красная волчанка, ревматическая полимиалгия и васкулиты, ГК — один из наиболее часто используемых классов противовоспалительных препаратов и в настоящий момент [16–19]. Как следствие частого применения, обсуждается развитие ряда нежелательных явлений при их приеме, в том числе увеличение риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) [19]. Поскольку ГК снижают периферическую чувствительность к инсулину, увеличивают глюконеогенез в печени, вызывая инсулинорезистентность (ИР) на уровне липидного обмена и жировой ткани, а также подавляют выработку и секрецию инсулина поджелудочной железой, они

представляют собой класс препаратов с потенциально высоким риском развития гипергликемии и СД2 [20–22]. Учитывая, что в целом частота выявления у пациентов с подагрой СД2 превышает популяционную, достигая, по некоторым данным, 29% [23, 24], можно предположить, что определенную роль в этом могут играть ГК и проведение исследований, направленных на изучение влияния такой терапии на развитие нарушений углеводного обмена весьма актуально.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние длительного приема низких доз ГК на риск развития СД2 и показатели углеводного обмена у пациентов с подагрой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Проведено проспективное обсервационное когортное исследование, участниками которого стали пациенты с подагрой в возрасте >18 лет, обращающиеся в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Время исследования. С сентября 2011 по сентябрь 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция — объектом исследования являлись пациенты с достоверным диагнозом подагры.

Критерии включения: возраст >18 лет, диагноз подагры (соответствие классификационным критериям S. Wallace и соавт. [25]).

Критерии исключения: наличие СД (пациенты, имеющие подтвержденный диагноз СД2 на основании записи эндокринолога в медицинской документации, соответствие критериям диагноза СД2 на скрининговом визите), беременность, прием сахароснижающих препаратов на момент включения в исследование.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Формирование когорты осуществлялось методом сплошной выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное проспективное когортное одновыборочное сравнительное.

Методы

С целью формирования исследуемой когорты был проведен последовательный скрининг 541 пациента с подагрой, обследованного в ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой». Из них у 98 пациентов был выявлен СД2, эти пациенты в исследование не включались. Таким образом, в наблюдаемую когорту были включены 444 пациента с подагрой (395 мужчин, 49 женщин) с отсутствием на момент включения СД2. Запланированные визиты проводились не реже 1 раза в 2 года (в среднем 3,4 визита у каждого пациента). Во время 1-го визита пациентам проводилось назначение или коррекция как уратснижающей, так и профилактической противовоспалительной терапии, включающей прием ГК. Лечение подагры проводилось в соответствии с действующими рекомендациями [26, 27].

Длительность проспективного наблюдения варьировала от 1 до 9 лет, в среднем 6 лет; окончательно наблюдение было завершено: для пациентов с развившимся СД2 — по факту развития, с не развившимся СД2 — сентябрь 2020 г. СД2 развился у 108 из 444 пациентов. Из них в первые 2 года от начала наблюдения СД2 манифестировал у 18 (17%) пациентов, в течение 2–4 лет наблюдения — 47 (43%) пациентов, 4–6 лет наблюдения — 27 (25%) пациентов, >6 лет — 16 (15%) пациентов. Средний срок выявления СД2 составил 3,9 [2,6; 5,1] года.

За время наблюдения умерли 34 пациента (7,7%): из них 5 (14,7%) женщин, 29 (85,3%) мужчин. Отказались от наблюдения в процессе исследования 5 (1,1%) пациентов. Эти пациенты, а также 88 пациентов, использующих на протяжении наблюдения ГК с целью купирования острого приступа артрита, независимо от способа их применения (внутрь, внутрисуставно, внутримышечно, внутривенно), или принимавшие низкие дозы ГК <180 дней, не вошли в изучаемую выборку. Оставшиеся 317 пациентов были ретроспективно разделены на 2 группы: основную составили пациенты, которые на протяжении ≥180 дней непрерывно принимали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут ($n=76$), вторую — не принимавшие ГК в период наблюдения ($n=241$).

Первичной конечной точкой было развитие СД2; также сравнивались показатели углеводного обмена (уровней гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), сыровоточного уровня глюкозы) на момент начала и момент завершения исследования, частота назначения сахароснижающих препаратов.

Данные анализировались по информации, занесенной на визитах в индивидуальную регистрационную карту, при инициации УСТ и противовоспалительной терапии контроль терапии подагры проводился согласно действующим рекомендациям.

Во время визитов проводился сбор анамнеза, оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле [отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат (kg/m^2)]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин. Определяли наличие и количество подкожных тофусов, среднюю частоту приступов за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни. Лабораторные исследования включали определение сыровоточного уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка,

HbA_{1c} . Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с помощью уравнения CKD-EPI [28].

Для постановки диагноза СД2 использовались критерии диагностики Всемирной организации здравоохранения 1999/2013 гг. [29].

Риск развития СД2 за десятилетний период оценивали по российской версии шкалы FINDRISC (Diabetes Risk Assessment Form) на момент включения в исследование [30]. Риск оценивался как «низкий» при сумме баллов <7 баллов, «слегка повышенный» — от 7 до 11 баллов, «умеренный» — от 12 до 14 баллов, «высокий» — от 15 до 20 баллов и «очень высокий» — ≥20 баллов (максимально возможная сумма баллов — 26) [30–32].

У всех пациентов до начала исследования определяли наличие факторов риска СД2, как входящих, так и не входящих в FINDRISC.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n , %), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили, $M \pm SD$. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным — χ^2 . Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), первого и третьего квартилей (25-й; 75-й процентиля). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике НИИР РАМН (протокол №29 от 24.03.2011 г). Все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Включенные в исследование 317 пациентов с подагрой (281 (89%) мужчина и 36 женщин (11%)) были разделены на 2 группы: основную составили пациенты, которые на протяжении ≥180 дней непрерывно принимали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут ($n=76$). Средняя доза преднизолона составила $7,9 \pm 1,2$ мг/сут, средняя длительность приема — $206,3 \pm 20,4$ дня. Группу сравнения — пациенты, не получавшие терапию ГК за весь срок наблюдения ($n=241$). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты, принимавшие ГК, были старше, чем не принимавшие ($p=0,01$), у них чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ($p=0,04$); других отличий в сравниваемых группах не было (см. табл. 1). Больше половины пациентов в обеих группах имели высокий или очень высокий риск СД2, оцененный по шкале FINDRISK.

За время наблюдения СД2 развился у 15 (20%) из 76 пациентов основной группы и у 61 (22%) из 241 пациента

Таблица 1. Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов с подагрой (n=317), принимавших и не принимавших ГК

Показатель	ГК ≥180 дней, n=76	Без ГК, n=241	p
Мужчины, n (%)	69 (90,8)	212 (87,9)	0,49
Возраст, лет, M±SD (Min, Max)	51,1±10,4 (49–52)	49,9±11,7 (42–53)	0,01
Длительность наблюдения, лет, Me [25-й; 75-й процентиль]	6,4 [2,4; 8,8]	6,1 [2,1; 7,9]	0,18
Длительность подагры, лет, Me [25-й; 75-й процентиль]	6,4 [2,5; 8,7]	5,1 [1,4; 6,5]	0,92
Хронический артрит, n (%)	43 (56,6)	117 (48,5)	0,22
Наличие тофусов, n (%)	28 (36,8)	72 (29,8)	0,25
Частота приступов артрита в год, Me [25-й; 75-й процентиль]	4,6 [2; 6]	4,8 [2; 6]	0,63
≥5 пораженных суставов за время болезни, n (%)	63 (83)	166 (69)	0,06
Курение, n (%)	20 (26,3)	55 (22,8)	0,57
Баллы по опроснику FINDRISK, M±SD (Min, Max)	12,5±3,9 (9–15)	12,5±4,0 (9–15)	0,94
Высокий/очень высокий риск по опроснику FINDRISK, n (%)	41 (53,9)	132 (54,7)	0,89
ИМТ, кг/м ² , M±SD (Min, Max)	29,9±4,4 (27–33)	30,2±4,8 (27–32)	0,75
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	40 (52,6)	121 (50,2)	0,96
ИМТ≥25 кг/м ² , n (%)	65 (85,5)	210 (87,1)	0,72
АО (ОТ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин), n (%)	66 (86,8)	216 (89,6)	0,22
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, n (%)	23 (30,3)	64 (26,5)	0,52
Лабораторные показатели			
С-реактивный белок, мг/л, Me [25-й; 75-й процентиль]	19,0 [4,2;21,2]	14,0 [5,1;18,5]	0,07
Сывороточный уровень МК, мкмоль/л, M±SD, (Min, Max)	497,5±105,1 (482-505)	492,3±101,3 (477-509)	0,81
Сопутствующие заболевания			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	21 (27,6)	62 (25,7)	0,32
Артериальная гипертензия, n (%)	64 (84,2)	189 (78,4)	0,27
ХСН, n (%)	12 (15,8)	19 (7,9)	0,04
Прием диуретиков, n (%)	18 (23,7)	43 (17,8)	0,16

в группе сравнения (p=0,73). По основным сравниваемым параметрам достоверных различий между группами не выявлено.

Средние значения исследуемых показателей углеводного обмена и ИМТ на момент начала и завершения исследования у пациентов сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Динамика показателей углеводного обмена у пациентов, длительно получавших низкие дозы ГК, показала достоверное повышение среднего уровня HbA_{1c} к кон-

цу исследования относительно исходного; кроме того, в этой группе возросло количество пациентов, имеющих уровень глюкозы ≥6,1 ммоль/л (см. табл. 2). Средние значения ИМТ в группах на момент окончания исследования были сопоставимы с исходными.

Сахароснижающие препараты назначались в 2 раза чаще пациентам основной группы (20 (26%) пациентов), чем в группе сравнения (29 (12%) пациентов) (p=0,003).

Также было проведено ретроспективное сравнение частоты выявления отдельных факторов риска СД2

Таблица 2. Показатели углеводного обмена и ИМТ исходно и на завершающем визите у пациентов, принимавших и не принимавших ГК

Показатели	Прием ГК, n=76			Без ГК, n=241		
	Исходно	Завершающий визит	p	Исходно	Завершающий визит	p
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,6±0,8	6,7±0,83	0,003	5,4±0,9	5,5±0,4*	0,92
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л, n (%)	19 (25,1)	40 (52,6)	0,004	59 (24,5)	21 (8,7)*	0,001
HbA _{1c} , %, M±SD	5,4±0,4	6,1±0,9	0,002	5,5±0,5	5,6±0,9*	0,13
ИМТ, кг/м ² , M±SD, (Min, Max)	29,9±4,4	30,4±2,7	0,25	30,2±4,8	29,3±3,1	0,27

* — между принимающими и не принимающими ГК (p<0,05).

Таблица 3. Исходная сравнительная характеристика пациентов, развивших и не развивших СД2 за период наблюдения (n=317)

Показатели	Не развившие СД2, n=250	Развившие СД2, n=67	P
Мужчины, n (%)	222 (88,8)	59 (88,1)	0,87
Возраст ≥45 лет, n (%)	165 (68,5)	53 (69,7)	0,84
Курение, n (%)	55 (22,0)	25 (37)	0,01
Сывороточный уровень МК, ммоль/л, M±SD, (Min, Max)	482,3±115,8	535,8±98,9	0,001
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,5±0,8	5,4±0,9	0,37
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	125 (50,0)	36 (53,7)	0,59
ИМТ≥25 кг/м ² , n (%)	214 (85,6)	61 (91,0)	0,24
АО (ОТ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин), n (%)	224 (89,6)	58 (86,6)	0,48
HbA _{1c} , %, M±SD	5,1±0,2	5,9±0,1	0,005
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, n (%)	63 (25,2)	24 (35,8)	0,08
Прием диуретиков, n (%)	43 (17,8)	18 (23,7)	0,26
Недостаточная физическая активность, n (%)	165 (66,0)	50 (74,6)	0,18
Несбалансированное питание, n (%)	173 (69,2)	24 (77,6)	0,17

у пациентов, развивших и не развивших СД2 к моменту завершения исследования (табл. 3).

Исходный уровень HbA_{1c} у пациентов, развивших СД2, был ожидаемо выше, среди них чаще выявлялись курильщики, и они имели более высокий уровень МК сыворотки. Распространенность остальных сравниваемых параметров, представленных в таблице 3 у пациентов, развивших и не развивших СД2, значимо не различалась. Было рассчитано отношение шансов развития СД2 для общепринятых факторов риска диабета, а также для факторов риска, относящихся к течению подагры (табл. 4).

Шансы у принимающих диуретики развить СД2 были выше в 2,4 раза, имеющих уровень МК>480 ммоль/л в сыворотке исходно — выше в 2,4 раза, имеющих более 4 обострений в год — выше в 4 раза, имеющих тофусы — выше в 2,5 раза, различия шансов были статистически значимыми для вышеперечисленных факторов. С другими общепринятыми факторами (пол, возраст >45 лет, наследственность по СД2 и др.) и факторами риска, относящимися к подагре, различия шансов были статистически не значимыми (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Рекрутирование в исследование последовательно обращающихся пациентов и проспективное наблюдение за ними при минимальном числе критериев исключения, а также возможность проводить лечение без каких-либо

лимитаций, исключительно в соответствии в существующими управляющими рекомендациями по лечению подагры, максимально приближают его к реальной клинической практике и отличают от подобных исследований, основанных на ретроспективном анализе баз данных, исключая зачастую пациентов женского пола. Несмотря на достаточный объем выборки, одной из возможных лимитаций исследования может служить проведение исследования в Федеральном научном центре, куда чаще обращаются более тяжелые клинически и более сложные в курации пациенты, большой разброс в длительности наблюдения и числе промежуточных визитов.

Сопоставление с другими публикациями

Данное исследование является пилотным и основано на анализе выборки из первого подобного проспективного исследования, целью которого было изучение факторов риска развития СД2 у пациентов с подагрой [33]. До настоящего времени не проводились и исследования, направленные непосредственно на изучение возможности влияния ГК на риск развития СД2 у пациентов с подагрой, возможно, по причине широкого использования различных препаратов для профилактики приступов артрита только в последние полтора десятилетия и приоритетного применения колхицина [14].

Тот факт, что СД2 является многофакторным заболеванием, не позволяет выделить приоритетное действие одного из них, в этой связи задача выявления наиболее значимых факторов риска СД2 при подагре еще более

Таблица 4. Отношение шансов развития сахарного диабета 2 типа

Анализируемый фактор	ОШ; 95% ДИ	P
Прием ГК ≥180 дней	0,927; 95% ДИ 0,493–1,745	0,815
Прием диуретиков	2,397; 95% ДИ 1,293–4,442	0,005
МК>480 ммоль/л в сыворотке	2,388; 95% ДИ 1,338–4,261	0,003
≥4 обострений артрита в год	3,919; 95% ДИ 2,218–6,925	<0,001
Наличие тофусов	2,447; 95% ДИ 1,406–4,260	0,001

сложная, так как распространенность и СД2, и факторов, влияющих на риск его развития, в данной когорте выше в 2–3 раза, чем в популяции [24, 25]. Так, ранее нами было показано, что вероятность развития СД2 при подагре крайне высока, большинство имеют различные комбинации как «традиционных» факторов риска СД2, так и связанных непосредственно с самим заболеванием (стойкая гиперурикемия (ГУ), воспалительный процесс, характеризующийся частыми приступами артрита, наличием тофусов) [33]. Так, у большей части обследованных нами пациентов наличествовали ожирение, АГ, ограничение физической активности, нарушения питания, у многих — отягощенная наследственность по диабету и др., что, в том числе, предопределяло и наличие высокого и очень высокого риска по опроснику FINDRISK более чем у половины включенных в исследование пациентов, а также реализацию этого риска за относительно короткий период наблюдения. В данной когорте пациентов также имелась связь с другими факторами риска (общепринятыми и относящимися к подагре), однако целью работы является оценка связи влияния терапии ГК.

Предполагают, что в основе дисбаланса метаболизма глюкозы при подагре лежит нарушение секреции инсулина и чувствительности к нему периферических тканей под действием традиционных факторов риска диабета [34].

Кроме того, рассматривается возможность негативного влияния на развитие диабета собственно подагры, свойственной ей ГУ, а также препаратов для лечения подагры [35, 36].

В клинической практике при подагре ГК нередко назначают коротким курсом в высоких дозах для купирования острого артрита, при этом возможность длительного приема ГК для профилактики приступов постулирована как российскими, так и международными рекомендациями по лечению подагры [7, 26, 37]. Безусловно, ГК не рассматриваются как препараты первой линии профилактики приступов подагрического артрита. Однако довольно высокая частота нежелательных эффектов и широкий спектр противопоказаний у альтернативных препаратов, — колхицина и особенно НПВП, а также недостаточная эффективность оных при применении в качестве монотерапии у пациентов с хроническим артритом, делают ГК препаратами выбора у довольно значительной части больных [14]. Как оказалось, 76 (35%) из 317 обследованных нами пациентов длительно принимали ГК, и уже этот факт предполагает необходимость более детального изучения как эффективности, так и безопасности такой терапии.

Однако гораздо меньше ясности относительно того, приводит ли и в какой степени пероральная терапия ГК к развитию СД2, потенциально необратимого события. К сожалению, работ, рассматривающих влияние дозировки, продолжительности и времени приема ГК на риск СД у пациентов с подагрой нет [38].

В целом же влияние ГК на риск диабета, если исходить из данных литературы, весьма противоречиво и во многом зависит от длительности приема и дозы препаратов [39]. Предполагается, что побочные эффекты более часты при длительном применении ГК и применении их в высоких дозах [40]. По данным М.С. Gulliford и соавт., около 2% случаев диабета в популяции связаны с терапией ГК, а отношение шансов (ОШ) появления нового

диабета после получения ГК в различных исследованиях находится в диапазоне 1,36–2,31 [41].

Рядом авторов предполагается, что гипергликемия, вызванная приемом стероидов, является временной проблемой, решаемой после прекращения приема ГК [19, 42]. В метаанализе, представленном X. Liu и соавт., обобщены данные 13 исследований, демонстрирующих, что у пациентов, получавших системные ГК без ранее существовавшего диабета, развитие диабета варьировало от 1,2 до 56%, а гипергликемии, вызванной приемом ГК, колебалось от 20 до 45,2% за периоды наблюдения от 1 до 45,3 мес [43]. С другой стороны, есть данные, что прием ГК способствует трансформации уже существующих нарушений метаболизма глюкозы в СД2 [19, 42, 44], а частота предшествующих СД2 нарушений углеводного обмена у пациентов с подагрой весьма высока, что также предопределяет высокую вероятность развития СД2 у таких больных в ближайшей перспективе [45]. В нашем случае у 78 (24%) пациентов исходно уровень гликемии натощак был выше 6,1 ммоль/л, а в случае приема ГК число таких пациентов возрастало. Резонно предположить, что нарушения углеводного обмена, предшествующие диагнозу СД, могут развиваться на фоне длительного приема даже небольших доз ГК. Так, у пациентов с подагрой, принимающих ГК более 180 дней, нами отмечено статистически значимое повышение среднего уровня HbA_{1c} , тогда как у пациентов, не принимавших ГК, средние значения HbA_{1c} за период наблюдения почти не изменились. Это не может быть объяснено приемом сахароснижающих препаратов, так как пациентам в группе ГК сахароснижающие препараты назначались чаще.

По нашим данным, исходный уровень HbA_{1c} у пациентов, развивших СД2, был ожидаемо выше, чем у не развивших (5,9% и 5,1 соответственно; $p=0,005$), и данный факт представляется заслуживающим влияния, так как «базовыми» факторами риска СД2 при приеме ГК могут быть не только пожилой возраст и высокие уровни ИМТ, но и исходный уровень HbA_{1c} и гликемии [46, 47].

У наблюдаемых нами пациентов с подагрой, получающих ГК, частота выявления гипергликемии $\geq 6,1$ ммоль/л в процессе наблюдения достоверно увеличилась: с 25 до 52,6% ($p=0,004$), также значимо увеличился и средний уровень глюкозы сыворотки ($p=0,003$). Однако, например, у пациентов с ревматоидным артритом (РА), принимающих ГК, эта ассоциация не столь очевидна. Так, по данным Л.В. Кондратьевой и соавт., средний уровень глюкозы у пациентов с РА, принимающих ГК, был ниже, чем у не принимающих: 5,1 [4,7; 5,5] ммоль/л и 5,4 [5,0; 5,9] ммоль/л соответственно ($p=0,001$) [48]. При этом сывороточный уровень глюкозы в данной работе достоверно коррелировал с ИМТ ($r=0,3$; $p=0,01$). По нашим данным, ИМТ в группах не различался, однако ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) выявлялось более чем половины пациентов в обеих группах (52 и 50%), а у более чем 80% — избыточная масса тела, т.е. наличие данного фактора развития СД2 было у большей части пациентов с подагрой. Сходные результаты продемонстрировали М.Г. Burt и соавт. у больных с различными ревматическими заболеваниями, длительно получающих ГК: уровень глюкозы натощак был значительно ниже у пациентов, принимающих преднизолон более 6 мес, чем у не принимающих: $5,0 \pm 0,1$ ммоль/л и $5,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p=0,02$). Согласно выводам авторов, уровень глюкозы натощак имеет низкую чувствительность к скринингу на диабет

у пациентов, принимающих преднизолон, они рекомендуют исследовать изменение постприандиального уровня гликемии [49], так как уровень глюкозы натощак у пациентов, принимающих ГК, часто находится в пределах нормы. В исследовании J.N. Hoes и соавт. с развитием СД2 у пациентов с РА ассоциировались высокие кумулятивная и суточная дозы ГК, однако при учете ряда факторов, в том числе активности РА (по DAS28), ИМТ, пола и возраста, длительности болезни, корреляция для суммарной дозы уменьшалась, а для ежедневной — исчезала, что, по мнению авторов, связано с увеличением инсулинорезистентности [50]. При расчете шансов развития СД2 в данной когорте пациентов было выявлено, что, помимо общепринятых факторов риска, вероятность развития значимо увеличивалась под влиянием факторов риска, относящихся непосредственно к подагре, а именно сывороточный уровень мочевой кислоты более 480 мкмоль/л, частые артриты и наличие тофусов. Ранее нами были получены подобные данные в проспективном исследовании [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то, что длительный прием низких доз ГК пациентами с подагрой не был связан с увеличением риска развития СД2, следует констатировать, что подобная терапия оказывает негативное влия-

ние на углеводный обмен. Следует отметить, что из других общепринятых факторов риска диабета значимым в данной когорте оказался прием диуретиков, однако значимо увеличивали шансы развития факторы, относящиеся непосредственно к подагре. Целесообразно дальнейшее изучение безопасности длительного приема ГК пациентами с подагрой в рамках проспективных рандомизированных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» No 1021051403074-2.

Участие авторов. Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н. в равном объеме внесли вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991–999. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40807>
- Rashid N, Coburn BW, Wu YL, et al. Modifiable factors associated with allopurinol adherence and outcomes among patients with gout in an integrated healthcare system. *J Rheumatol.* 2015;42(3):504–512. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140588>
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):661–667. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204463>
- Aung T, Myung G, FitzGerald J. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:795–800. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S97927>
- Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol.* 2018;28(2):339–344. doi: <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1318467>
- Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(2):61–65. doi: <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f>
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
- Елисеев М.С. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1) // *Современная ревматология.* — 2020. — Т. 14. — №3. — С. 117–124. [Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(3):117–124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-117-124>
- Чикина М.Н., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные) // *Современная ревматология.* — 2020. — Т. 14. — №4. — С. 70–75. [Chikina MN, Ilyinykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(4):70–75. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-70-75>
- Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2007;49(5):670–677. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.11.014>
- Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: A pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;164(7):464–471. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-2070>
- Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract.* 2014;68(5):633–638. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12359>
- Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) // *Современная ревматология.* — 2021. — Т. 15. — №2. — С. 50–56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):50–56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-50-56>
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8(2):97–104. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.8.2.97>
- Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):47–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.007>

16. Lai LYH, Harris E, West RM, Mackie SL. Association between glucocorticoid therapy and incidence of diabetes mellitus in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2018;4(1):e000521. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000521>
17. Wu J, Keeley A, Mallen C, et al. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ*. 2019;191(25):E680-E688. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.190178>
18. Wu J, Mackie SL, Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001220. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001220>
19. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment?. *Neth J Med*. 2014;72(2):62-72.
20. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;(139):203-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.006>
21. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):75-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2013.10.005>
22. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):192-202. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13>
23. Liu Q, Gamble G, Pickering K, et al. Prevalence and clinical factors associated with gout in patients with diabetes and prediabetes. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):757-759. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker384>
24. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977;20(3):895-900. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780200320>
25. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431-1446. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.21772>
26. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-1324. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.055269>
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
28. Alberti G. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998-1999 International Diabetes Federation European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):390-420.
29. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В., и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 113-118. [Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):113-118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM200418-10>
30. Saaristo T, Peltonen M, Keinänen-Kiukkaanniemi S, et al. National type 2 diabetes prevention programme in Finland: FIN-D2D. *Int J Circumpolar Health*. 2007;66(2):101-112. doi: <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.182393>
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №35. — С. 2-72. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(35):2-72. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5612>
32. Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования) // *Научно-практическая ревматология*. — 2022. — Т. 60. — №3. — С. 374-380. [Zheliabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374-380. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>
33. Li C, Hsieh M-C, Chang S-J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210-216. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d951e>
34. Mauer M, Doria A. Uric acid and diabetic nephropathy risk. *Contrib Nephrol*. 2018;(192):103-109. doi: <https://doi.org/10.1159/000484284>
35. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013;62(10):3307-3315. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1814>
36. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — 464 с. [Nasonov EL. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
37. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2010(1):103-109. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005521.pub2>
38. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19(1):1759-1785. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.003>
39. Elena C, Chiara M, Angelica B, et al. Hyperglycemia and diabetes induced by glucocorticoids in nondiabetic and diabetic patients: revision of literature and personal considerations. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(15):1210-1220. doi: <https://doi.org/10.2174/1389201020666190102145305>
40. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2728-2729. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1499>
41. Simmons LR, Molyneux L, Yue DK, Chua EL. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN Endocrinol*. 2012;2012(12):1-5. doi: <https://doi.org/10.5402/2012/910905>
42. Liu X, Zhu X, Miao Q, et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324-332. doi: <https://doi.org/10.1159/000365892>
43. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A practical guide for the management of steroid induced hyperglycaemia in the hospital. *J Clin Med*. 2021;10(10):2154. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10102154>
44. Елисеев М.С. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности // *Терапевтический архив*. — 2010. — Т. 82. — №5. — С. 50-54. [Eliseev MS, Barskova VG. Carbohydrate metabolic disturbances in gout: detection rate and clinical feature. *Therapeutic archive / Terapevticheskiy arkhiv* 2010;82(5):50-54. (In Russ.)].
45. Patel DA, Kristensen PL, Pedersen-Bjergaard U, et al. Glucocorticoid-induced diabetes and risk factors during high-dose therapy. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(18):V06170454.
46. Nakamura H, Fujieda Y, Nakamura A, et al. How should rheumatologists manage glucocorticoid-induced hyperglycemia? *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):519-528. doi: <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1823060>
47. Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология*. — 2014. — Т. 8. — №3. — С. 23-27. [Kondratyeva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):23-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-23-27>
48. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, et al. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1112-1119. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes003>
49. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1887-1894. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151464>
50. Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования) // *Научно-практическая ревматология*. — 2022. — Т. 60. — №3. — С. 374-380. [Zheliabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374-380. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Желябина Ольга Владимировна [Olga V. Zhelyabina]**; адрес: Россия, 115552, Москва, Каширское шоссе, д. 34а [address: 34A Kashirskoe road, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>; eLibrary SPIN: 8038-6195; e-mail: olga-sheliabina@mail.ru

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н. [Maxim S. Eliseev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>; eLibrary SPIN: 2524-7320; e-mail: elicmax@rambler.ru

Чикина Мария Николаевна [Maria N. Chikina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>; e-mail: maria.sorokvasha@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н. Оценка влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 378-386. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12818>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zhelyabina OV, Eliseev MS, Chikina MN. Evaluation of the effect of long-term use of glucocorticoids on the risk of developing diabetes mellitus in patients with gout. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):378-386. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12818>

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ

© Т.И. Петелина^{1*}, Н.А. Мусихина¹, В.Д. Гаранина¹, А.Е. Щербинина¹, К.С. Авдеева¹, Л.Л. Валеева¹, А.С. Калугин¹, А.А. Капустина^{1,2}, С.Н. Суплов², С.В. Леонович¹, И.А. Жевагина¹, А.Д. Сапожникова¹, Е.И. Ярославская¹, Л.И. Гапон¹

¹Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет Минздрава Российской Федерации, Тюмень, Россия

Обоснование. По результатам исследования ЭССЕ-РФ, частота ожирения в популяции достигла 29,7%. Ожирение (Ож) — один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение особенностей течения COVID-19 у пациентов с ожирением сохраняет свою актуальность.

Цель. Сравнительное исследование динамики клинических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при наличии или отсутствии Ож, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, оценка роли Ож в качестве потенциального предиктора постковидных сердечно-сосудистых осложнений в точке 3 мес после выписки их стационара.

Материалы и методы. В исследование включены 174 пациента, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Выделены 2 группы пациентов. Первая группа — 78 пациентов с АГ без Ож, вторая — 96 пациентов с АГ и Ож. Пациентам в обеих группах проводилось исследование биообразца крови в момент госпитализации и в точке 3 мес после выписки из моногоспиталя. Оценивали параметры общего анализа крови, биохимии, биомаркеры воспаления — концентрацию С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного СРБ, гомоцистеина, интерлейкинов (ИЛ-1b, -6, -8), фактора некроза опухоли альфа и др. Всем пациентам исходно была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. В обеих исследуемых группах проводилось суточное мониторирование артериального давления по стандартному протоколу; Эхо-кардиография (Эхо-КГ) с использованием ультразвуковой диагностической системы Vivid S70. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822.

Результаты. Биомаркерами, значительно различающимися как общие группы пациентов с АГ и АГ с Ож, так и подгруппы по степени Ож, являются концентрации максимального СРБ и высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), значительно более высокие во 2-й группе. Среднесуточное систолическое артериальное давление, вариабельность систолического, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений в ночное время, отдельные параметры ЭхоКГ (передне-задний размер левого предсердия, объем правого предсердия, конечный диастолический размер левого желудочка, конечно-диастолический объем левого желудочка) были значительно выше в группе АГ с Ож по сравнению с группой АГ. Зарегистрированы многочисленные корреляционные взаимосвязи Ож с лабораторно-инструментальными параметрами. Методом множественной регрессии показано, что Ож является независимым фактором повышения активности лактатдегидрогеназы, уровня вч-СРБ и нагрузки на правое предсердие.

Заключение. Динамический контроль изучаемых параметров у пациентов с АГ и АГ с Ож зарегистрировал на исходном этапе и через 3 мес после выписки из моногоспиталя сохранение повышенной концентрации вч-СРБ на фоне замедленной тенденции к снижению исходно повышенных структурных параметров Эхо-КГ во 2-й группе пациентов. Методом логистической регрессии показано, что наличие Ож у пациентов с АГ является независимым фактором, обуславливающим повышенные уровни иммунного воспаления (вч-СРБ), маркера тканевой деструкции (лактатдегидрогеназы) и нагрузки на правое предсердие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; биомаркеры; артериальная гипертензия; ожирение.

THE STUDY OF THE DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY-INSTRUMENTAL PARAMETERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY WHO UNDERWENT COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA

© Tatiana I. Petelina^{1*}, Natalia A. Musikhina¹, Valeria D. Garanina¹, Anastasia E. Shcherbinina¹, Ksenia S. Avdeeva¹, Liana L. Valeeva¹, Alexandr S. Kalugin¹, Anastasia A. Kapustina^{1,2}, Sergey N. Suplotov², Svetlana V. Leonovich¹, Inna A. Zhevagina¹, Anastasia D. Sapozhnikova¹, Elena I. Yaroslavskaya¹, Liudmila I. Gapon¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



BACKGROUND: According to the results of the ESSE-RF study, the frequency of obesity in the population reached 29.7%. Obesity is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases. Features of the course of COVID-19 in patients with obesity is a very urgent problem.

AIM: The aim of the study was a comparative investigation of clinical and laboratory-instrumental parameters in AH patients with or without obesity who had COVID-19 associated pneumonia, to identify the role of obesity as a potential predictor of post-COVID cardiovascular complications 3 months after discharge from the hospital.

MATERIALS AND METHODS: Materials and methods. The study included 174 patients with COVID-19-associated pneumonia. Group 1 included 78 patients with AH without obesity, group 2 — 96 patients with AH and obesity. All patients were tested with a blood sample at the time of admission and 3 months after discharge from the hospital. We assessed parameters of general blood test, biochemistry, hemostasis, inflammation biomarkers — concentration of C-reactive protein (CRP), highly sensitive CRP (hs-CRP), homocysteine, IL-6, etc. All patients initially underwent computed tomography of the chest. In both groups, 24-hour blood pressure monitoring was performed using BPLaB device, according to the standard protocol; echocardiography using an expert class ultrasound diagnostic system Vivid S70. The study is registered with the Clinical Trials.gov database Identifier: NCT04501822.

RESULTS: Results. The biomarker that significantly distinguished the both groups of patients, as well as subgroups according to the degree of obesity was the concentration of maxCRP and hs-CRP, which was significantly higher in group 2. In addition, the registered maximum values of MPO, NT-proBNP, IL-1,6, TNA- α and NRL parameters in group 2 of patients with 2–3 degrees of obesity, may indicate the highest probability of developing delayed adverse cardiovascular complications in this group of patients. Mean systolic blood pressure, variability of systolic and diastolic blood pressure, and heart rate at night were significantly higher in AH patients with obesity. Numerous correlations of obesity with laboratory and instrumental parameters have been registered, which may indicate an increased likelihood of delayed unwanted cardiovascular complications in this particular group of patients. Multiple regression showed that obesity is an independent predictor of an increase in LDH, hs-CRP and right atrium.

CONCLUSION: Dynamic control of the studied parameters in patients with AH and OB registered an increased concentration of CRP at the initial stage and 3 months after treatment, with a general trend towards a decrease in the increased initial structural parameters of ECHO CG. The logistic regression method showed that the presence of OB in patients with AH is an independent factor causing increased levels of immune inflammation (CRP), a marker of tissue destruction (LDH), and load on the right atrium.

KEYWORDS: COVID-19; biomarkers; arterial hypertension; obesity.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время ожирение является одной из ведущих медицинских проблем в РФ. По данным ВОЗ, распространенность избыточной массы тела и ожирения в российской популяции составила 59,2 и 23,1% соответственно, т.е. приобрела характер пандемии [1]. По результатам проведенного в РФ многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года, частота ожирения в популяции достигла 29,7% [1].

Начало 2020 г. ознаменовалось началом другой пандемии — коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, которая характеризуется высокой летальностью (от 2% до 10%) [2]. Главной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что определяет поражение легких как основное клиническое проявление заболевания. Кроме того, вирус связывается с функциональными рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, экспрессия которых в клетках крови, сосудистой стенке, кардиомиоцитах и адипоцитах дает возможность частично объяснять патогенетическую основу возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [2]. У пациентов с ожирением жировая ткань служит резервуаром для патогена. Поражение адипоцитов приводит к повышению активности медиаторов воспаления, способствуя более тяжелому течению COVID-19. Кроме этого, поражение адипоцитов способствует развитию так называемого лонг-ковида, когда симптомы сохраняются длительное время после перенесенной инфекции [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное исследование динамики клинических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в группах с отсутствием и наличием ожирения (Ож), перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, для выявления роли Ож в качестве потенциального фактора, способствующего развитию постковидных сердечно-сосудистых осложнений в точке 3 мес после выписки из стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проспективное, соответствующее стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (№ протокола 159 от 23.07.2020 г.). Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование результатов обследования в научных целях. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований Clinical Trials.gov Identifier: NCT04501822.

Пациенты идентифицировались по данным медицинской информационной системы 1С моноинфекционного госпиталя в период с апреля 2020 г. по июль 2021 г.

Критерии включения: лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии и желание пациента участвовать в наблюдении.

Критерии не включения: хронические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания длительностью менее 5 лет в анамнезе, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, ВИЧ, пороки сердца, хронические гепатиты.

В данное исследование были включены 174 пациента с АГ, перенесшие COVID-19-ассоциированную пневмонию. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 78 пациентов с АГ без Ож, средний возраст 55,00 [48,00; 62,00] года. Во 2-ю группу вошли 96 пациентов с АГ и Ож, средний возраст 53,00 [48,00; 60,00] года. Группы значимо различались только по массе тела ($77,71 \pm 11,57$ и $96,93 \pm 14,48$ кг, $p < 0,001$); индексу массы тела (ИМТ) — $27,58$ (24,82; 28,41) и $33,50$ (31,43; 36,08) м/кг², $p < 0,001$ и показателю висцерального жира — $8,44 \pm 2,88$ и $14,82 \pm 2,60$, $p < 0,001$), более выраженным во 2-й группе пациентов. По полу, фактору наследственности АГ, случаям употребления алкоголя и курения, частоте дыхательных движений значимой разницы между группами зарегистрировано не было. Исходно в 1-й группе объем поражения легких более 50% был у 43 пациентов (55,80%), во 2-й группе — у 57 пациентов (59,40%), без значимой разницы между группами. К моменту проведения контрольного визита через 3 мес пациенты в группах принимали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы в 51,3–52,4% случаев соответственно.

Пациентам проводилось лабораторное исследование биообразца крови в момент госпитализации и в точке 3 мес после выписки из стационара. Оценивали параметры общего анализа крови импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff анализатор Mindrey BC 5800 (Китай); из биохимических параметров определяли креатинин, печеночные ферменты, общий холестерин, глюкозу натощак, креатинфосфокиназы-MB, ферритин и исследовали концентрацию С-реактивного белка (СРБ) (Cobas integra plus 400, Италия); содержание высокочувствительного СРБ (вЧ-СРБ) определяли иммуноферментным методом на анализаторе Stat Fax 4200 (США); уровни интерлейкинов (ИЛ-1b, -6, -8), гомоцистеина, ФНО- α — на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Всем пациентам исходно в стационаре была проведена компьютерная томография органов грудной клетки.

В обеих исследуемых группах проводились суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате BPLaB (ООО «Петр Телегин») по стандартному протоколу; Эхо-кардиография с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Vivid S70, матричного датчика M5Sc-D (1,5–4,6 МГц) с сохранением и обработкой данных в формате DICOM. Линейные размеры полостей и толщины стенок сердца, объемы камер, систолическую функцию желудочков оценивали в соответствии с рекомендациями с учетом гендерных различий и индексации к площади поверхности тела.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. В зависимости от распределения при сравнении показателей в 2 независи-

мых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При нормальном распределении данные представляли как среднее М и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. Парным критерием Стьюдента или критерием Вилкоксона рассчитывали динамику между связанными группами. Отношение шансов (ОШ) параметров, ассоциированных с выраженностью Ож, рассчитывали с использованием логистической регрессии. Результаты оценивались как статистически значимые при двустороннем уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы мы проанализировали показатели общего анализа крови у пациентов с АГ, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, в группах с отсутствием и наличием Ож, на исходном этапе и через 3 мес после выписки из стационара.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эритроцитарные, лейкоцитарные и тромбоцитарные параметры в 1-й и во 2-й группах пациентов как на госпитальном этапе, так и в точке 3 мес после выписки из стационара не имели значимых различий. Однако в обеих группах пациентов средние показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — $43,50$ [30,00; 53,00] и $34,00$ [20,00; 45,00] мм/ч и отношение NLR (нейтрофилы/лимфоциты) — $3,53$ [2,06; 6,03] и $3,75$ [2,25; 6,92] были значимо повышены, а LYM – лимфоциты ($1,15$ [20,00; 45,00] и $1,24$ [0,90; 1,60] 10^9 /л) и соотношение LYM/СРБ ($0,02$ [0,01; 0,03] и $0,01$ [0,01; 0,04]) значимо снижены на исходном этапе обследования, с достижением референсных значений через 3 мес терапии в обеих группах. Изменение лабораторных параметров отражает закономерные явления особенностей течения новой коронавирусной инфекции, при которой прогрессирующее клиническое течение сопровождается выраженным системным повышением СОЭ, уровней нейтрофилов, цитокинов и снижением количества лимфоцитов.

Характеристика биохимических параметров отражена в таблице 1.

Сравнительная характеристика биохимических параметров у пациентов в обеих группах показала превышение референсных значений аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего холестерина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, СРБ, глюкозы натощак в обеих группах, без значимой разницы между группами, со значимым снижением всех параметров через 3 мес в обеих группах пациентов, кроме уровня общего холестерина, который значимо повысился ($6,00 \pm 1,20$ и $5,88 \pm 1,24$ ммоль/л, $p < 0,001$) в обеих группах.

На этапе 3 мес после выписки из стационара в группах пациентов с АГ был выявлен превышающий референсные значения показатель концентрации вЧ-СРБ ($3,96$ [1,94; 6,80] и $5,78$ [4,09; 9,54] мг/л соответственно) со значимо более высокой концентрацией во 2-й группе пациентов ($p = 0,032$).

Для изучения ассоциации степени выраженности Ож и сосудистого воспалительного процесса нами проведен дополнительный анализ лабораторных параметров в подгруппах пациентов с 1-й и 2–3-й степенью ожирения

Таблица 1. Сравнительная характеристика биохимических показателей в группах больных АГ с отсутствием и наличием ожирения на исходном этапе и через 3 месяца после выписки из моногоспиталя

Показатели норма	Период обследования	АГ без Ож n=78	АГ с Ож n=96	p
Креатинин, мкмоль/л муж. 70–115 жен. 44–80	Исходно	75,00 [65,00; 91,00]	76,00 [67,00; 96,00]	0,744
	Через 3 мес	74,20 [66,70; 80,70]	71,80 [63,75; 80,45]	0,204
	P	0,011	<0,001	
АСТ, ед/л муж. 0–35 жен. 0–31	Исходно	32,60 [23,90; 52,40]	33,95 [25,90; 53,30]	0,351
	Через 3 мес	20,00 [17,50; 24,10]	21,10 [16,05; 26,95]	0,271
	P	<0,001	<0,001	
АЛТ, ед/л муж. 0–45 жен. 0–34	Исходно	32,10 [18,40; 45,90]	40,50 [26,70; 57,15]	0,084
	Через 3 мес	22,40 [15,30; 27,50]	22,40 [16,60; 31,50]	0,294
	P	<0,001	<0,001	
ОХС, ммоль/л 0–5	Исходно	4,36±1,03	4,20±1,12	0,416
	Через 3 мес	6,00±1,20	5,88±1,24	0,514
	P	<0,001	<0,001	
КФК, ед/л муж. 0–171 жен. 0–145	Исходно	95,00 [58,00; 173,00]	112,00 [80,00; 228,00]	0,165
	Через 3 мес	94,00 [71,30; 126,60]	101,90 [74,45; 146,30]	0,124
	P	0,396	0,021	
ЛДГ, ед/л 0–248	Исходно	441,00 [301,00; 684,00]	449,50 [302,50; 667,50]	0,862
	Через 3 мес	182,10 [157,50; 201,20]	193,40 [171,40; 212,80]	0,024
	P	<0,001	<0,001	
ХСЛПВП, ммоль/л муж. 1–3 жен. 1,2–3	Исходно	-	-	-
	Через 3 мес	1,38 [1,11; 1,77]	1,24 [1,00; 1,43]	0,023
	P	-	-	-
ТГ, ммоль/л 0–1,7	Исходно	-	-	-
	Через 3 мес	1,30 [0,99; 1,82]	1,58 [1,20; 2,18]	0,016
	P	-	-	-
СРБ, мг/л 0–8	Исходно	60,0 [32,44; 126,50]	74,40 [39,20; 144,00]	-
	Через 3 мес	4,45 [2,18; 7,71]	8,80 [5,14; 12,11]	0,001
	P	<0,001	<0,001	
КФК-МВ, ед/л 0–24	Исходно	-	-	-
	Через 3 мес	11,40 [9,00; 14,10]	11,70 [10,30; 14,20]	0,246
	P	-	-	-
Ферритин, мг/мл муж. 30–400 жен. 15–150	Исходно	911,00 [460,00; 1421,10]	623,00 [337,10; 1435,80]	0,701
	Через 3 мес	82,75 [35,00; 143,90]	94,50 [25,60; 220,00]	0,326
	P	0,036	0,003	
Глюкоза натощак, ммоль/л 3,3–6,1	Исходно	7,22 [6,79; 8,50]	7,30 [6,50; 8,87]	0,749
	Через 3 мес	5,38 [4,96; 5,73]	5,33 [4,97; 5,82]	0,865
	P	<0,001	<0,001	
HbA _{1c} , % 4,5–6	Исходно	-	-	-
	Через 3 мес	5,60±0,16	5,94±0,42	0,115
	P			

Примечание: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ОХС — общий холестерин; КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок; КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ТГ — триглицериды; ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

(группы со 2-й и 3-й степенью Ож были объединены из-за малочисленности 3-й группы). Данные представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что биомаркерами, значимо различающимися как общие группы пациентов с АГ и АГ с Ож, так и подгруппы по степени Ож, являются концентрации СРБ и вч-СРБ, значимо более высокие во 2-й группе при 2–3-й степени Ож. Так как исходно в госпитале концентрация вч-СРБ на момент поступления не исследовалась, а уровень СРБ (как маркер высокой активности воспалительного процесса и степени повреждения тканей) был значимо повышен в обеих общих группах, мы решили оценить концентрацию маркеров в постковидном периоде. Повышенный уровень сосудистого вч-СРБ (уровень которого, приближающийся к верхнему пределу стандартного диапазона нормы, определяет потенциальный риск развития в будущем сердечно-сосудистых заболеваний) на фоне недостижения референсных значений стандартного СРБ свидетельствует о сохраняющемся пролонгированном сосудистом воспалительном процессе, становясь угрозой развития нежелательных сосудистых осложнений.

Кроме того, зарегистрированные тенденции к повышению таких маркеров, как миелопероксидаза, натрийуретический пептид, ИЛ-1b и ФНО-α в группе пациентов с АГ и Ож 2–3-й степени могут свидетельствовать о наиболее повышенной вероятности развития нежелательных сердечно-сосудистых осложнений именно в этой группе больных.

Проблема АГ в сочетании с Ож находится в центре внимания современной медицины в связи с ранней инвалидизацией пациентов, повышенным риском развития у них сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью в сравнении с лицами из общей популяции. По данным научных публикаций, мы также знаем примеры, когда COVID-19 протекал намного тяжелее у пациентов с ожирением [4–11].

На втором этапе работы перед нами встала задача сравнительного исследования параметров СМАД и Эхо-КГ в группах пациентов с АГ и АГ с Ож, способных вызывать нежелательные явления в постковидном периоде.

Сравнительная характеристика параметров СМАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) показала, что среднесуточное систолическое АД (САД) $113,15 \pm 13,13$ и $119,03 \pm 15,66$ ($p < 0,025$) и ЧСС 60 [56,00; 70,00] и 75,00 [61,00; 76,00] в минуту ($p < 0,029$) в ночное время значимо выше в группе АГ с Ож по сравнению с группой АГ, что полностью согласуется с данными научных исследований, показавших, что Ож является доказанным фактором влияния на сердечно-сосудистую систему, ассоциируясь с более выраженной активацией симпатической нервной системы, определяет гормональный, метаболический, рефлекторный, воспалительный и эндотелиальный гомеостаз пациентов [12–15].

Кроме этого, нами выявлено, что доля пациентов с превышающими норму значениями вариабельности АД в группе с Ож (за счет вариабельности САД в дневное

Таблица 2. Сравнительная характеристика уровней биомаркеров в группе пациентов с АГ и Ож, разделенных на подгруппы по степени Ож, через 3 мес после выписки из моногоспиталя

Показатели, норма	Период обследования	АГ+Ож 1-й степени n=63	АГ+Ож 2-й и 3-й степени n=33	p
ФНО, пг/мл 0–8,11	Через 3 мес	$5,71 \pm 1,79$	$6,15 \pm 1,82$	0,316
Гомоцистеин, мкмоль/л 5–15	Через 3 мес	12,20 [9,74; 14,20]	11,40 [9,15; 12,90]	0,296
ИЛ-1b, пг/мл 0–5	Через 3 мес	1,91 [1,56; 2,64]	2,05 [1,68; 3,11]	0,914
ИЛ-6, пг/мл 0–9,7	Через 3 мес	$3,37 \pm 1,44$	$3,01 \pm 1,15$	0,287
ИЛ-8, пг/мл 0–62	Через 3 мес	15,55 [12,55; 19,05]	13,15 [10,51; 18,35]	0,126
Цистатин С, нг/мл 0,68–1,44	Через 3 мес	1,60 [1,20; 1,95]	1,45 [1,10; 1,75]	0,507
МРО, пг/мл 1,45–72,67	Через 3 мес	36,75 [26,20; 42,25]	51,60 [19,70; 73,70]	0,307
NT-proBNP, пг/мл Менее 75 лет до 125, более 75 лет до 450	Через 3 мес	60,10 [29,40; 115,75]	113,70 [53,50; 177,80]	0,065
Вч-СРБ, мг/л 0–5	Через 3 мес	4,70 [3,35; 6,10]	8,40 [6,26; 10,80]	<0,001
Макс. СРБ, мг/л 0–8	Исходно	58,10 [30,30; 130,00]	91,40 [67,30; 164,00]	0,028
	Через 3 мес	4,24 [2,49; 7,59]	9,44 [5,45; 13,72]	<0,001
	P	<0,001	<0,001	

Примечание: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ — интерлейкины; NT-proBNP — натрийуретический пептид; МРО — миелопероксидаза; ФНО — фактор некроза опухоли.

и ночное время и диастолического АД в ночное время) значимо выше, чем в группе с АГ ($p < 0,05$). При оценке влияния степени Ож на изучаемые показатели СМАД в подгруппе со 2–3-й степенью ожирения зарегистрировано достоверное увеличение параметра САД в ночное время суток ($125,90 \pm 17,27$ и $115,82 \pm 13,92$ мм рт.ст., $p = 0,014$), а также вариабельности диастолического АД ночью ($11,0 \pm 2,37$ и $11,36 \pm 2,20$ мм рт.ст., $p = 0,046$) по сравнению с подгруппой с 1-й степенью ожирения.

На следующем этапе в задачи работы вошла сравнительная характеристика параметров Эхо-КГ у пациентов в обеих группах, АГ и АГ с Ож, на исходном этапе и через 3 мес после выписки из моногоспиталя. К ограничениям этого этапа исследования следует отнести невозможность рекомендованной действующими руководствами индексации Эхо-КГ показателей к площади поверхности тела ввиду отсутствия точных данных о массе тела пациентов в период госпитализации. Кроме того, многие ключевые для исследования показатели, такие как масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) и толщина эпикардальной жировой ткани, в период госпитализации не измерялись, что исключает возможность их динамической оценки. Полученные данные Эхо-КГ представлены в таблице 3. Их динамика свидетельствует об уменьшении большинства линейных и объемных характеристик, что можно трактовать как возвращение к нормальной сердечной гемодинамике. Межгрупповое сравнение показало, что группа с Ож отличалась большими величинами отдельных исследованных структурных эхокардиографических параметров. Различия эти появились через 3 мес после выписки для конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ), переднезаднего размера правого желудочка (ПЖ), конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ). Также через 3 мес после выписки появилась тенденция к большему в группе с Ож конечно-диастолическому объему ЛЖ (КДО ЛЖ). Для переднезаднего размера левого предсердия (ЛП) и толщины стенок ЛЖ межгрупповые различия в динамике увеличились, что говорит о более интенсивном приросте данных параметров в группе с Ож за период наблюдения. Различия по объему правого предсердия (ПП) в динамике исчезли, также отмечено значимое уменьшение значений этого параметра, что говорит о снижении нагрузки на ПП за время наблюдения в обеих группах. Что касается функциональных эхокардиографических параметров, средние показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ и систолического давления легочной артерии находились в пределах нормы и значимо не изменились, что свидетельствует о том, что в период госпитализации функция желудочков не страдала. Описанные данные представлены в таблице 3.

В подгруппе с Ож 2–3-й степени зарегистрировано, что значения толщины задней стенки ЛЖ ($p < 0,005$), КСО ЛП ($p < 0,001$), массы миокарда ЛЖ ($p < 0,004$), по сравнению с подгруппой АГ с 1-й степенью Ож, значимо выше.

При проведении статистической обработки полученных результатов в работе зарегистрированы многочисленные корреляционные взаимосвязи между гематологическими, биохимическими и инструментальными параметрами в группе пациентов с наличием АГ и Ож. Выявлены положительные корреляционные связи Ож с наличием эпикардального жира ($r = 0,543$; $p = 0,024$), уровнями гематокрита ($r = 0,627$; $p = 0,012$),

гемоглобина ($r = 0,534$; $p = 0,027$), объемом тромбоцитов ($r = 0,613$; $p = 0,015$) и количеством крупных тромбоцитов ($r = 0,533$; $p = 0,041$), СОЭ ($r = 0,594$; $p = 0,012$), уровнем креатинина ($r = 0,711$; $p = 0,001$), КФК ($r = 0,603$; $p = 0,029$), ПТИ ($r = 0,645$; $p = 0,005$), уровнем ферритина ($r = 0,763$; $p = 0,010$), САД ($r = -0,591$; $p = 0,026$), СрСАД день ($r = 0,298$; $p = 0,013$), ЧСС день ($r = -0,618$; $p = 0,043$), ЧСС ночь ($r = -0,649$; $p = 0,031$), КДО ЛЖ ($r = 0,558$; $p = 0,020$), ПЖ ($r = 0,649$; $p = 0,005$), ФВ ЛЖ ($r = -0,230$; $p = 0,024$).

Результаты статистической обработки данных отражали наличие сопряженности ожирения с исследованными лабораторно-инструментальными параметрами, что может свидетельствовать о существовании сочетанного патогенетического механизма в развитии и течении пролонгированного во времени патологического процесса, способного сохранять потенциальные возможности развития отсроченных новых эпизодов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сосудистых нежелательных событий у пациентов АГ, перенесших COVID-19.

Подтверждением этому являются результаты метода многофакторной логистической регрессии, который позволил показать, что Ож у пациентов с АГ являлось независимым фактором, влияющим на повышение уровня ЛДГ (ОШ 1,012; 95% ДИ 1,000–1,024; $p = 0,041$), вч-СРБ (ОШ 1,198; 95% ДИ 1,072–1,338; $p = 0,001$) и ПП (ОШ 1,093; 95% ДИ 1,023–1,168; $p = 0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 заставила предпринять значительные усилия для выявления прогностических факторов риска развития осложнений и критических состояний. Среди исследуемых факторов, таких как пожилой возраст, ССЗ, сахарный диабет, онкологическая патология, было выделено и Ож. Ож потенцирует множественные сердечно-сосудистые факторы риска, лежащие в основе клинического сердечно-сосудистого континуума, приводя к развитию ССЗ и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1]. Активно изучается роль медиаторов воспаления, которые участвуют в сердечно-сосудистом континууме. Хроническое воспаление и ожирение играют ключевую роль в развитии этого континуума, а пациенты с ожирением более подвержены развитию инфекционных заболеваний [2].

В ряде исследований показано, что риск инвазивной искусственной вентиляции легких у пациентов с инфекцией COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, более чем в 7 раз выше для тех, у кого индекс массы тела (ИМТ) > 35 по сравнению с ИМТ < 25 кг/м² [6, 7]. При анализе данных пациентов в возрасте до 60 лет в Нью-Йорке отмечено, что в сравнении с пациентами с ИМТ < 30 кг/м², у лиц с ИМТ 30–34,9 кг/м² и более 35 кг/м² в 1,8 и в 3,6 раза соответственно выше шансы попасть в отделение интенсивной терапии при COVID-19 [8]. Кроме того, было показано, что Ож усиливает риск тромбоза [7], что весьма актуально, учитывая связь между тяжелым течением COVID-19 и протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и венозной тромбоэмболией. Исследователи из Великобритании предположили, что возможными механизмами влияния Ож и избыточной массы тела на тяжесть течения COVID-19 могут быть снижение защитного

Таблица 3. Сравнительная характеристика параметров Эхо-КГ у пациентов в группах АГ и АГ с Ож на исходном этапе и через 3 месяца после выписки из многогоспиталя

Показатели	Период обследования	АГ без Ож n=78	АГ с Ож n=96	p
ПЗРЛП	Исходно	36,59±3,61	38,57±3,50	0,004
	Через 3 мес	35,40±3,26	37,91±3,65	<0,001
	P	0,084	0,012	
КДРЛЖ	Исходно	49,00 [46,00; 52,00]	49,00 [47,00; 52,00]	0,413
	Через 3 мес	47,00 [45,00; 49,00]	48,00 [45,50; 51,00]	0,044
	P	<0,001	0,001	
МЖП	Исходно	11,00 [10,00; 11,50]	11,00 [11,00; 12,00]	0,011
	Через 3 мес	10,00 [10,00; 11,00]	10,00 [10,00; 12,00]	0,005
	P	0,004	0,001	
ЗСЛЖ	Исходно	10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [10,00; 11,00]	0,026
	Через 3 мес	9,00 [9,00; 10,00]	10,00 [9,00; 10,00]	0,024
	P	<0,001	<0,001	
ПЖ	Исходно	27,00 [25,00; 29,00]	28,00 [25,00; 30,00]	0,164
	Через 3 мес	25,50 [24,00; 26,00]	26,00 [24,00; 27,00]	0,021
	P	<0,001	<0,001	-
КДОЛЖ	Исходно	111,85±24,58	115,40±26,36	0,383
	Через 3 мес	84,92±23,92	91,93±24,83	0,062
	P	<0,001	<0,001	
КСОЛЖ	Исходно	32,00 [27,00; 38,00]	35,00 [27,00; 44,00]	0,282
	Через 3 мес	24,00 [21,00; 30,00]	28,00 [22,50; 34,50]	0,008
	P	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ	Исходно	69,00 [66,00; 73,00]	69,00 [65,00; 73,00]	0,395
	Через 3 мес	70,00 [66,00; 72,00]	68,00 [66,00; 71,00]	0,113
	P	0,445	0,071	
КДОЛП	Исходно	48,00 [44,00; 55,00]	54,00 [48,00; 61,00]	<0,001
	Через 3 мес	40,00 [36,00; 49,00]	54,00 [45,00; 62,50]	<0,001
	P	<0,001	0,023	
ОПП	Исходно	42,00 [38,00; 48,00]	45,50 [40,00; 53,00]	0,008
	Через 3 мес	29,50 [24,00; 34,00]	30,00 [22,00; 38,00]	0,511
	P	<0,001	<0,001	
СДЛА	Исходно	28,00 [25,00; 33,00]	28,00 [25,00; 35,00]	0,681
	Через 3 мес	21,00 [18,00; 25,00]	21,00 [17,00; 25,00]	0,666
	P	<0,001	<0,001	

Примечание: ЛП — левое предсердие, передне-задний размер; КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ПП — объем правого предсердия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

кардиореспираторного резерва и нарушение иммунной регуляции, которые способствуют прогрессированию заболевания вплоть до развития критического состояния и органной недостаточности у части пациентов [9, 10]. Помимо перечисленных последствий, Ож оказывает негативное воздействие на функцию легких, уменьшение объема форсированного выдоха и форсированной жизненной емкости легких.

Ожирение и метаболический синдром общепризнанно являются источником хронического воспаления, поскольку сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы. Пациенты с ожирением имеют более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые являются ключевыми в патогенезе метаболического синдрома [5, 6]. Провоспалительная

роль ИЛ-6 часто описывается в патогенезе заболеваний легких, особенно при астме и у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [5, 12].

Жировая ткань человека является основным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R, и, таким образом, может обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции [11]. Распространение вируса из пораженных органов в окружающую их жировую ткань может занять несколько дней с последующим длительным выделением вируса, что способствует отсроченному цитокиновому шторму и последующему повреждению тканей у пациентов с COVID-19 [12–14]. У пациентов с Ож может наблюдаться более значительное выделение вируса, что предполагает больший риск заражения вирусом других людей. Все эти наблюдения указывают на потенциально неблагоприятную взаимосвязь между вирусом и иммунным ответом организма при Ож. Эндокринные и метаболические нарушения, в том числе нарушение чувствительности к инсулину и метаболизма липидов и жирных кислот, усиливают иммунологическую дисрегуляцию [15, 16].

Проводимое нами исследование показало, что полученные результаты согласуются с рядом представленных выше данных в области лабораторных параметров у пациентов с COVID-19 и ожирением [15]. Динамическое наблюдение пациентов после COVID-19 позволило нам на контрольной точке — 3 мес после выписки из многопрофильного госпиталя показать, что в группе пациентов с АГ и Ож сохраняется ряд изменений лабораторных и инструментальных параметров, которые свидетельствуют о сохранении потенциала для развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, что подтверждает необходимость в проведении регуляр-

ных диспансерных осмотров пациентов в постковидном периоде. По полученным нами данным, в группе пациентов с ССЗ к 3-му месяцу наблюдения были зарегистрированы у 6,8% пациентов новые случаи ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, у пациентов с АГ эпизоды нестабильности АД в 5% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамический контроль изучаемых параметров у пациентов с АГ и Ож зарегистрировал на исходном этапе и через 3 мес после выписки из многопрофильного госпиталя сохранение повышенной концентрации вЧ-СРБ на фоне замедленной тенденции к снижению исходно повышенных структурных параметров Эхо-КГ во 2-й группе пациентов. Методом логистической регрессии показано, что наличие Ож у пациентов с АГ является независимым фактором, обуславливающим повышенные уровни иммунного воспаления (вЧ-СРБ), маркера тканевой деструкции (ЛДГ) и нагрузки на ПП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Инициативная НИР ТКНЦ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Канорский С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. — 2021. — Т. 2. — №1. — С. 17-23. [Kanorski SG. COVID-19 and obesity: what is known about the features of pathogenesis and treatment? *South Russ J Ther Pract*. 2021;2(1):17-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24>
2. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 375-384. [Demidova TY, Volkova EI, Grickevich EY. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):375-384. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12663>
3. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2020. — Т. 9. — №1. — С. 17-26. [Ametov AS, P'yanykh OP, Nevol'nikova AO. Modern possibilities of metabolic health management in patients with obesity and disorders of carbohydrate metabolism. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2020;9(1):17-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26>
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(1):101623. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with CO-VID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
7. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
8. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, et al. Obesity is associated with worse outcomes in CO-VID-19: analysis of early data from New York City. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(9):1606-1612. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22923>
9. de Siqueira JVV, Almeida LG, Zica BO, et al. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: a systematic review. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(5):398-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.005>
10. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):655-659. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>
11. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, et al. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295-300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>
12. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
13. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113(15):154378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>

14. Payen D, Cravat M, Maadadi H, et al. A longitudinal study of immune cells in severe COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2020;11:580250. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580250>
15. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-1769. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
16. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):341-342. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Петелина Татьяна Ивановна**, д.м.н. [**Tatiana I. Petelina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 625026, ул. Мельникайте, д. 111 [address: 111 Melnikaites street, 625026 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>; Researcher ID: I-8913-2017; Scopus Author ID: 6507194861; eLibrary SPIN: 5896-5350; e-mail: petelina@infarkta.net

Мусихина Наталья Алексеевна, к.м.н. [Natalia A. Musikhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>; Researcher ID: J-4560-2017; Scopus Author ID: 6504001940; eLibrary SPIN: 9244-6574; e-mail: musikhina@infarkta.net

Гаранина Валерия Дмитриевна [Valeriya D. Garanina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-5034>;

Scopus Author ID: 57304283800; eLibrary SPIN: 4519-6851; e-mail: garaninaVD@infarkta.net

Щербинина Анастасия Евгеньевна [Anastasia E. Shcherbinina]; <https://orcid.org/0000-0001-7599-8475>;

Researcher ID: AAT-5179-2021; Scopus Author ID: 57435929100; eLibrary SPIN: 3190-4696; e-mail: scherbininaAE@infarkta.net

Авдеева Ксения Сергеевна, к.м.н. [Ksenia S. Avdeeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>;

Researcher ID: J-1751-2017; Scopus Author ID: 57210713674; eLibrary SPIN: 8239-3942; e-mail: avdeevaKS@infarkta.net

Валеева Лиана Леонидовна [Liana L. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>;

e-mail: valeevaLL@infarkta.net

Калугин Александр Сергеевич [Alexandr S. Kalugin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>;

e-mail: kalugin.AVI@gazprom-neft.ru

Капустина Анастасия Андреевна [Anastasia A. Kapustina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>;

Researcher ID: 867410; eLibrary SPIN: 7870-2332; e-mail: anastasiakap2001@yandex.ru

Суплотов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор [Sergey N. Suplotov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1736-4084>; Researcher ID: 445627; eLibrary SPIN: 1130-9791; e-mail: suplotov@list.ru

Леонович Светлана Владимировна [Svetlana V. Leonovich]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6955>;

e-mail: leonovich@infarkta.net

Жевагина Инна Анатольевна, к.м.н. [Inna A. Zhevagina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0006-1727-3533>;

Researcher ID: 867410 321174; e-mail: zhevagina@infarkta.net

Сапожникова Анастасия Дмитриевна, к.м.н. [Anastasia D. Sapozhnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-2348>; Scopus Author ID: 57208473755; Researcher ID: G-7090-2019;

eLibrary SPIN: 5947-8375; e-mail: sapozhnikovaAD@infarkta.net

Ярославская Елена Ильинична, д.м.н. [Elena I. Yaroslavskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>;

Researcher ID: C-6778-2026; Scopus Author ID: 36459379400; eLibrary SPIN: 6413-5590; e-mail: yaroslavskaya@infarkta.net

Гапон Людмила Ивановна, д.м.н., профессор [Liudmila I. Gapon, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>; Researcher ID: S-6520-2016; Scopus Author ID: 7003891206;

eLibrary SPIN: 2291-2342; e-mail: gapon@infarkta.net

ЦИТИРОВАТЬ:

Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гаранина В.Д., Щербинина А.Е., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Калугин А.С., Капустина А.А., Суплотов С.Н., Леонович С.В., Жевагина И.А., Сапожникова А.Д., Ярославская Е.И., Гапон Л.И. Особенности клинических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 387-395. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12951>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petelina TI, Musikhina NA, Garanina VD, Shcherbinina AE, Avdeeva KS, Valeeva LL, Kalugin AS, Kapustina AA, Suplotov SN, Leonovich SV, Zhevagina IA, Sapozhnikova AD, Yaroslavskaya EL, Gapon LI. The study of the dynamics of clinical and laboratory-instrumental parameters in hypertensive patients with obesity who underwent COVID-19-associated pneumonia. *Obesity and metabolism.* 2022;19(4):387-395. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12951>

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА (НА ПРИМЕРЕ ХАНТЫ-МАНСЬСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА — ЮГРЫ)

© Е.Г. Иванова, Т.Е. Потемина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Обоснование. Метаболический синдром (МС) в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции в медицине и остается одной из основных причин дискуссий ученых по всему миру. Экспертами ВОЗ проблема МС была определена, как «эпидемия XXI столетия», так как его распространенность в настоящее время составляет, по некоторым данным, от 10 до 40% среди взрослого населения планеты.

Цель. Изучить МС у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), проживающих в условиях Крайнего Севера; определить основные варианты МС, характерные именно для лиц с АГ в суровых климатогеографических условиях, и проанализировать частоту встречаемости выявленных вариантов МС в зависимости от степени АГ и гендерных отличий.

Материалы и методы. Настоящее исследование представлено в виде 4 основных этапов: определение вариантов МС, характерных для пациентов с АГ, проживающих в условиях Севера, анализ частоты встречаемости выявленных основных вариантов МС в зависимости от пола, степени АГ и времени пребывания в условиях Крайнего Севера. Период исследования: март 2018 г. – февраль 2019 г. *Основные критерии включения в настоящее исследование:* наличие МС, подтвержденный диагноз АГ 1–3-й степени на основании общепринятых критериев (ESH/ESC, 2018), проживание в условиях Крайнего Севера не менее 1 года. Для диагностики МС были приняты критерии IDF 2005 г. По дизайну работа носит характер наблюдательного одновыборочного исследования, которое проводилось в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре, г. Нижневартовск (ХМАО-Югра).

Результаты. В исследовании приняли участие 235 человек, 109 мужчин ($46,4 \pm 4,77\%$) и 126 женщин ($53,6 \pm 4,44\%$). Возраст участников исследования составил $38 \pm 7,1$ года. По степени АГ (согласно критериям ESH/ESC от 2018 г.) пациенты представлены следующим образом: АГ 1-й степени — 59 ($25,1 \pm 2,83\%$); 2-й — 73 ($35,1 \pm 3,11\%$); 3-й — 103 ($39,8 \pm 3,19\%$). По длительности проживания в суровых климатических условиях все пациенты, принявшие участие в настоящем исследовании, были разделены на три группы: 1-я группа — время проживания составило от 1 года до 5 лет. В эту группу были включены 56 человек ($23,8 \pm 5,7\%$). 2-я группа — период пребывания на Крайнем Севере составил от 6 до 11 лет, данная группа представлена 81 пациентом ($34,5 \pm 5,3\%$), 3-я группа — пациенты, проживающие в условиях Крайнего Севера более 11 лет — 98 человек ($41,7 \pm 4,9\%$). Наиболее значимыми вариантами МС у пациентов с АГ в условиях Крайнего Севера стали 3- и 5-компонентный: вариант №1 — окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин + уровень артериального давления $\geq 130/85$ мм рт. ст. + снижение показателей холестерина липопротеинов высокой плотности $\leq 1,03$ ммоль/л. Такое сочетание основных структурных единиц МС наблюдалось в $43 \pm 3,23\%$ случаев ($p < 0,0016$). Вариант №2 — окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин + уровень артериального давления $\geq 130/85$ мм. рт. ст. + снижение показателей холестерина липопротеинов высокой плотности $\leq 1,03$ ммоль/л + увеличение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л + повышение уровня глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л* — такое сочетание компонентов МС встречалось в $57 \pm 3,23\%$ случаев у всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($p < 0,0011$).

Заключение. С увеличением времени пребывания в условиях Крайнего Севера у пациентов с АГ, имеющих первоначально 3-компонентный вариант МС, определяется тенденция к увеличению числа основных его компонентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; артериальная гипертензия; мужчины; женщины.

METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION LIVING IN THE FAR NORTH (ON THE EXAMPLE OF THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS OKRUG — YUGRA)

© Elena G. Ivanova, Tatyana E. Potemina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

BACKGROUND: Metabolic syndrome currently continues to occupy a leading position in medicine and remains one of the main reasons for discussions among scientists around the world. WHO experts defined the problem of metabolic syndrome as an «epidemic of the 21st century», since its prevalence is currently, according to some estimates, from 10% to 40% among the adult population of the planet.

AIM: To study the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension living in the Far North; to determine the main variants of the metabolic syndrome that are characteristic of people with arterial hypertension in harsh climatic and geographical conditions and to analyze the frequency of occurrence of the identified variants of the metabolic syndrome depending on the degree of arterial hypertension and gender differences.

MATERIALS AND METHODS. This study is presented in the form of 4 main stages: determination of metabolic syndrome variants characteristic of patients with AH living in the North, analysis of the frequency of occurrence of the identified main

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



variants of the metabolic syndrome depending on gender, degree of AH and time spent in the Far North. Study period: March 2018–February 2019. The main inclusion criteria for this study were: the presence of metabolic syndrome, a confirmed diagnosis of arterial hypertension (AH) of 1–3 degrees based on generally accepted criteria (ESH / ESC, 2018), residence in the Far North for at least 1 year. For the diagnosis of MS, the IDF criteria, 2005, were adopted. By design, the work is in the nature of an observational one-sample study, which was conducted in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra, Nizhnevartovsk (KhMAO-Yugra).

RESULTS. The study involved 235 people, of which: men — 109 people ($46.4 \pm 4.77\%$), women — 126 people ($53.6 \pm 4.44\%$). The age of the study participants was 38 ± 7.1 years. According to the degree of AH (according to the criteria, ESH / ESC from 2018), patients are presented as follows: 1st degree AH — 59 people ($25.1 \pm 2.83\%$); 2nd degree AH — 73 people ($35.1 \pm 3.11\%$); 3rd degree AH — 103 people ($39.8 \pm 3.19\%$). By the time of residence in harsh climatic conditions, all patients who took participation in this study were divided into three groups: group 1 — the residence time was from 1 year to 5 years. This group included 56 people ($23.8 \pm 5.7\%$). 2 group — the period of stay in the Far North was from 6 to 11 years and this group is represented by 81 patients ($34.5 \pm 5.3\%$), group 3 — patients living in CS conditions for more than 11 years — 98 people ($41.7 \pm 4.9\%$). № 1 — WC ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women + BP level $\geq 130/85$ mm Hg + decrease in HDL cholesterol ≤ 1.03 mmol / L. This combination of the main structural units of MS was observed in $43 \pm 3.23\%$ of cases ($p < 0.0016$). Option number 2 — waist ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women + BP level $\geq 130/85$ mm. rt. Art. + decrease in HDL-C ≤ 1.03 mmol/l + increase in triglycerides ≥ 1.7 mmol/l + increase in fasting glucose ≥ 5.6 mmol/l* — this combination of MS components occurred in $57 \pm 3.23\%$ of cases in all patients participating in the study ($p < 0.0011$).

CONCLUSION. With an increase in the time spent in the Far North in patients with hypertension, who initially have a 3-component variant of the metabolic syndrome, there is a tendency towards an increase in the main components of the metabolic syndrome.

KEYWORDS: *metabolic syndrome; arterial hypertension; men; women.*

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в развитых странах мира 25% трудоспособного населения, а это люди в возрасте 35–40 лет, уже имеют проявления метаболического синдрома (МС), и определяется это несколькими факторами: малоподвижный образ жизни, стрессовый фон, информационные перегрузки на работе [1–4].

В конце XX в. для того, чтобы объединить группу пациентов, у которых есть несколько факторов риска, имеющих общий патогенетический базис, была выдвинута концепция МС. Если обратиться к определению МС, то это прежде всего комплекс связанных между собой патогенетических состояний, основными из которых являются инсулинорезистентность, наличие абдоминального ожирения, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия. Несмотря на то что сам синдром не относится к болезни в полном ее понимании, тем не менее пациенты с МС имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию этих состояний [5, 6].

Частота выявления МС определяется критериями, которые применяются для его диагностики. Например, в США почти треть населения (35%) имеют признаки, соответствующие основным критериям МС (согласно пересмотренным NCEP/ATP-III), в возрасте 40 лет и старше данный показатель достигает $\geq 40\%$, а у лиц старше 60 лет — уже 50%, при этом в последние несколько лет наметилась тенденция к стабилизации общей распространенности МС [7].

Необходимо отметить тот факт, что результаты проведенных метаанализов в Российской Федерации (РФ) выявили, что в популяции взрослого населения России МС определяется у 10–30% населения, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще, чем у мужчин, и с возрастом, к сожалению, число больных увеличивается [8, 9].

Проблема МС в настоящее время остро стоит для населения, чья жизнь связана с суровыми климатогеографическими условиями. Интерес в данном случае представляют пациенты, проживающие в условиях Крайнего Севера. По литературным данным, коренные жители Крайнего Севера отличаются по частоте встречаемости МС [9]. В 2008 г. на территории Аляски проводилось исследование по изучению МС у американских индейцев с целью формирования прогноза по развитию сердечно-сосудистых катастроф [10]. Итогами данного исследования стали следующие показатели: 34,9% мужчин и 40,0% женщин уже имели МС, тогда как среди американцев европейского происхождения (за исключением тех, кто говорил на испанском языке) этот показатель составил 24,8 и 22,8% соответственно [11]. Если обратиться к результатам Национальной образовательной программы США по уровню холестерина, то распространенность МС среди жителей Гренландии составляет 14,9%, в арктической зоне Канады — 13,5%, тогда как в Китае и среди американцев европейского происхождения результаты попадают в диапазон 19,4 и 29,4%. Не секрет, что в последние десятилетия отмечается явное увеличение встречаемости МС среди населения арктической зоны. Так, по сравнению с Данией (Копенгаген) дети из Гренландии имели более высокую концентрацию глюкозы в крови, общего холестерина, величину ИМТ и процент жировой массы. Кроме того, в Гренландии у детей, проживающих в городах, регистрировали большую величину ИМТ и процент жировой ткани, чем у детей из сельской местности [12]. Результаты этих исследований свидетельствуют о более высоком риске развития МС и СД 2-го типа у жителей Крайнего Севера, что связано с формированием хронического стресса, связанного с проживанием в дискомфортных климатогеофизических условиях [13]. В настоящее время этот феномен носит название «синдром полярного напряжения», который рассматривается как специфическая форма адаптации организма. В рамках этого явления формируется еще одно определение — «северный тип метаболизма», который является пусковым моментом перехода на новую

степень поддержания баланса организма и переключения энергетических ресурсов с углеводного обмена на жировой и белковый [14–16]. Более высокая частота выявления МС у жителей Крайнего севера обусловила актуальность настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить характеристики МС у пациентов с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера; определить основные варианты МС, характерные именно для лиц с АГ, проживающих в суровых климатогеографических условиях, и проанализировать частоту встречаемости выявленных вариантов МС в зависимости от степени АГ и гендерных отличий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения. Исследование проводилось в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре, г. Нижневартовск (ХМАО-Югра), на базе медицинского центра ООО «Авиценна».

Время исследования: март 2018 г. — февраль 2019 г.

Исследуемые популяции

В данном исследовании изучалась одна популяция — только пациенты с АГ и МС, проживающие в условиях Крайнего Севера.

Критерии включения: МС, подтвержденный диагноз АГ 1–3-й степени на основании общепринятых критериев (ESH/ESC, 2018) [17], проживание в условиях Крайнего Севера не менее 1 года.

В данном исследовании для диагностики МС были приняты критерии IDF 2005 г.

1. Наличие у пациента абдоминального ожирения (основной критерий): окружность талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и дополнительные критерии (2 или более).
2. Увеличение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или факт лечения данной дислипидемии.
3. Снижение показателей холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $\leq 1,03$ ммоль/л у мужчин и $1,29$ ммоль/л у женщин или факт лечения дислипидемии.
4. Уровень артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или факт антигипертензивной терапии и приема антигипертензивных препаратов.
5. Повышение уровня глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л; $> 7,8$ ммоль/л через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста или факт ранее установленного диагноза СД 2-го типа.

Критерии исключения: пациенты, период пребывания которых в условиях Крайнего Севера составил менее 1 года, временно проживающие на территории округа. Вторичные формы АГ, инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес до начала исследования; пароксизмальные формы нарушений ритма сердца; атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени; беременность/лактация; онкологические заболевания в анамнезе; неспособность пациента непосредственно понять суть исследования и принять участие в нем, психические заболевания в анамнезе.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Для настоящего исследования нами был использован кластерный метод выборки, с помощью которого можно выделить из общей популяции пациентов с АГ именно имеющих МС.

Дизайн исследования

Наблюдательное одновыборочное сравнительное исследование.

Методы

Клинико-инструментальное исследование. Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено антропометрическое исследование с определением массы тела, ИМТ (индекс Кетле), который рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/p^2,$$

где m — масса тела человека (кг), p — рост (m^2).

Абдоминальное ожирение диагностировали с помощью измерения ОТ. Согласно рекомендациям, ВОЗ ОТ измеряется между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости; уровень АД регистрировали дважды с интервалом 5 мин в состоянии покоя в положении сидя, для настоящего исследования использовали среднюю величину двух измерений.

Лабораторные исследования. Пациент должен был утром, строго натощак, после 12–14-часового голодания сдать кровь. Исследование проводилось на биохимическом анализаторе ABBT ALCYON 160 ALCYON300 (серия 14161416) с использованием ферментных наборов фирмы Human по конечной точке CHOD-PAP (реактивы фирмы HUMAN). Определяли следующие показатели: уровень общего холестерина, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП (ммоль/л). Для определения концентрации глюкозы в плазме применялся глюкозооксидазный метод на фотоэлектроколориметре КФК-3. Тест на толерантность к глюкозе выполняли также утром натощак после 12–14-часового голодания: после забора крови пациент в течение 5 мин должен был выпить 75 г глюкозы, предварительно растворенной в 250–300 мл воды. Повторно кровь забирали через 2 ч.

Параметрами изучения в настоящем исследовании были: наличие у пациента АГ в соответствии с критериями ESH/ESC от 2018 г. [17] и наличие МС согласно критериям IDF от 2005 г.

В данном исследовании нами также изучались варианты МС у пациентов с АГ. В настоящее время достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Статистический анализ

Анализ проведен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 19. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (МКИ) (25–75%). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%) и в виде $P \pm \sigma_p$ (где P — процентная доля, σ — стандартное отклонение процентной доли). Различия между группами, с учетом характера распределения, оценивали с использованием

t-критерия Стьюдента для независимых выборок, имеющих нормальное распределение. Анализ количественных признаков в условиях неподчинения данных закону нормального распределения проводился с использованием критерия Уилкоксона для парных совокупностей и U-теста Манна–Уитни для независимых совокупностей. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 10» г. Нижний Новгород (протокол № 6 от 06.04.2021 г). Каждый пациент после объяснения ему сути исследования подписывал информационное добровольное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 235 человек, из них: 109 (46,4±4,77%) мужчин и 126 (53,6±4,44%) женщин. Возраст участников исследования составил 38±7,1 года. По степени АГ (согласно критериям ESH/ESC от 2018 г.) пациенты представлены следующим образом: АГ 1-й степени — 59 человек (25,1±2,83%); АГ 2-й степени — 73 человека (31,1±3,11%); АГ 3-й степени — 103 человека (43,8±3,19%). По времени проживания в суровых климатических условиях все пациенты, принявшие участие в настоящем исследовании, были разделены на три группы: 1-я группа — время проживания составило от 1 года до 5 лет. В эту группу были включены 56 (23,8±5,7%) человек. 2-я группа — период пребывания на Крайнем Севере составил от 6 до 11 лет, данная группа представлена 81 (34,5±5,3%) пациентом, 3-я группа — пациенты, проживающие в условиях КС более 11 лет, — 98 (41,7±4,9%) человек.

Основные результаты исследования можно представить в виде четырех основных этапов.

1. На 1-м этапе исследования нами изучались варианты МС, характерные для пациентов с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера. Были определены два наиболее распространенных варианта МС (3-компонентный и 5-компонентный), которые имели статистически значимые различия с другими вариантами МС у этих же пациентов.

Вариант №1 — уровень АД≥130/85 мм рт. ст. + ОТ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин + снижение показателей ХС ЛПВП≤1,03 ммоль/л. Такое сочетание основных структурных единиц МС наблюдалось в 43±3,23% случаев ($p < 0,0016$) (далее — вариант 1).

Вариант №2 — уровень АД≥130/85 мм рт. ст. + ОТ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин + снижение показателей ХС ЛПВП≤1,03 ммоль/л + увеличение уровня ТГ≥1,7 ммоль/л + повышение уровня глюкозы натощак ≥5,6 ммоль/л* — такое сочетание компонентов МС встречалось в 57±3,23% случаев у всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($p < 0,0011$) (далее — вариант 2).

2. На 2-м этапе исследования изучалась частота встречаемости полученных вариантов МС у пациентов с АГ, проживающих в суровых климатических условиях.

Для каждой группы пациентов (в зависимости от степени АГ) был определен основной вариант МС. Данные приведены в табл. 1.

3. Третий этап настоящего исследования — анализ полученных вариантов МС у пациентов с АГ в зависимости от пола и степени АГ. По итогам 2-го этапа данного исследования обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимыми оказались следующие комбинации вариантов МС и степени АГ: Вариант 1 МС — АГ 2-й степени, Вариант 2 МС — АГ 3-й степени. Поэтому на 3-м этапе исследования изучалась встречаемость именно этих комбинаций МС у пациентов с АГ, в зависимости от пола. Объяснение данного решения будет представлено в разделе «Обсуждение». Результаты третьего этапа представлены в табл. 2.

Таблица 1. Частота встречаемости МС (вариант 1 и вариант 2) у пациентов с АГ в условиях Крайнего Севера

Степень АГ (число пациентов)	Вариант 1 МС	Вариант 2 МС
1-я (n=59)	14,1±4,53%	14±4,5%
2-я (n=83)	59,7±5,38%	22,3±4,56%
3-я (n=93)	26,2±4,56%	63,7±4,9%

Примечание. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%) и в виде $P \pm \sigma_p$ (где P — процентная доля, σ — стандартное отклонение процентной доли).

Таблица 2. Распределение вариантов МС у пациентов с АГ 2 и 3-й степени, проживающих в условиях Крайнего Севера

Показатель	АГ 2-й степени (n=83)		АГ 3-й степени (n=93)		P
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
Число пациентов, абс. %	38 (45)	45 (55)	43 (46,23)	50 (53,77)	0,8
Увел. АД+увел. ОТ+снижен. ХС ЛПВП, Ме [25%; 75%]	15 [12; 17]	7 [5; 10]	8 [7; 11]	13 [11; 14]	<0,0011
Увел. АД+увел. ОТ+увел. ТГ+снижен. ХС ЛПВП+увел. глюкозы Ме [25%; 75%]	6 [4; 9]	14 [12; 16]	17 [15; 19]	10 [8; 12]	<0,0012

Примечание: Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) и межквартильного диапазона (25–75%). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%).

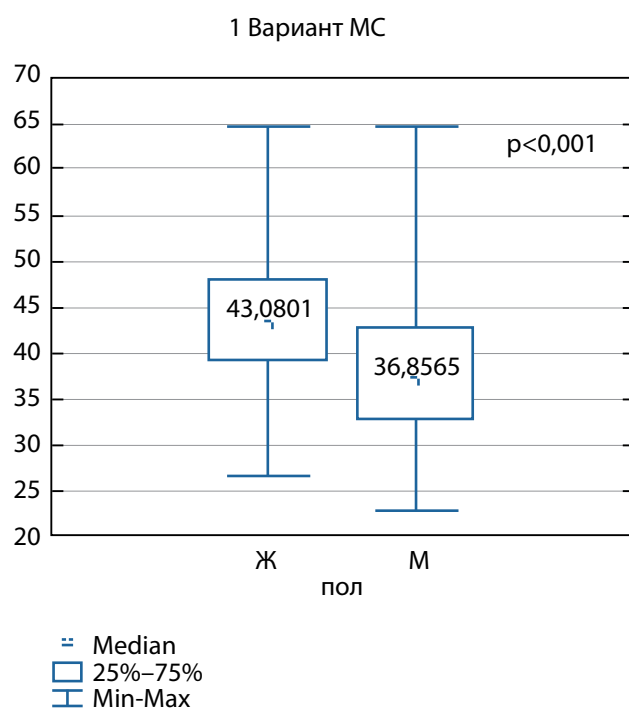


Рисунок 1. Частота выявления Варианта 1 МС в сравнении между мужчинами и женщинами (длительность проживания в условиях Крайнего Севера 1–5 лет).

Figure 1. Frequency of detection Option 1 of MS in comparison between men and women (length of residence in CS conditions 1–5 years).

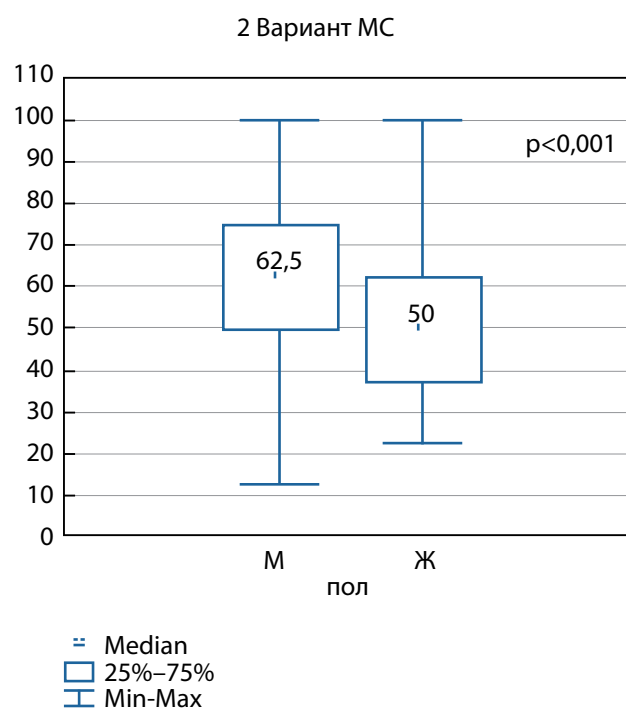


Рисунок 2. Частота выявления Варианта 2 МС в сравнении между мужчинами и женщинами (длительность проживания в условиях Крайнего Севера 6–11 лет).

Figure 2. The frequency of detection Option 2 of MS in comparison between men and women (length of residence in CS conditions 6–11 years).

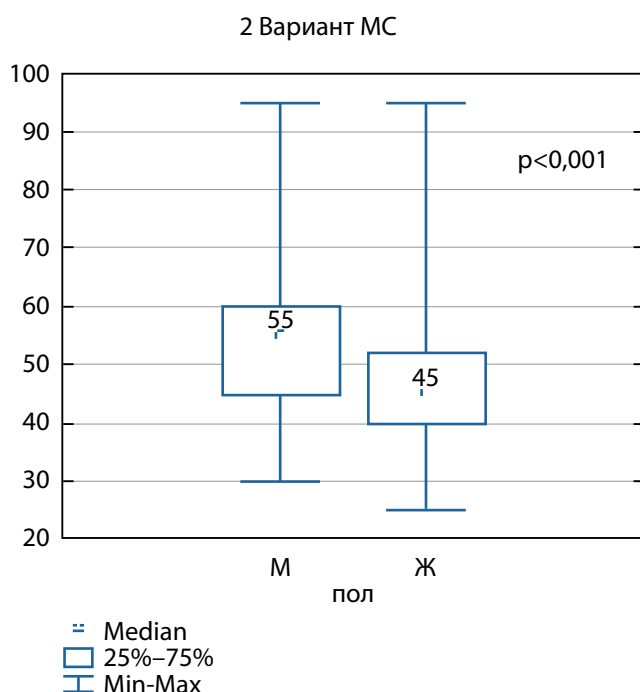


Рисунок 3. Частота выявления Варианта 2 МС в сравнении между мужчинами и женщинами (длительность проживания в условиях Крайнего Севера 11 лет и более).

Figure 3. The frequency of detection Option 2 of MS in comparison between men and women (length of residence in CS conditions is 11 years or more).

4. Данный этап исследования подразумевал анализ встречаемости вариантов МС у пациентов с АГ в зависимости от пола и времени пребывания в условиях Крайнего Севера. Вариант 1 МС в 87,67% случаев наблюдался у пациентов с АГ, проживших в условиях Крайнего Севера от 1 года до 5 лет, при этом были выявлены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами. Вариант 2 МС в 63,7 и в 73,8% случаев регистрировался у пациентов с АГ, проживших в условиях Крайнего Севера от 6 до 11 лет, и у пациентов с АГ, проживающих в суровых климатических условиях более 11 лет соответственно. Здесь также были получены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами. Результаты представлены на рис. 1–3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Репрезентативность выборки пациентов с МС в сочетании с АГ является несколько ограниченной, так как в исследовании принимали участие только пациенты с подтвержденным диагнозом АГ и МС. В исследовании не принимали участие пациенты с АГ, у которых был только один (основной или дополнительный критерий МС). Эта группа пациентов составляет особый интерес в плане дальнейшего изучения и прогноза сердечно-сосудистых катастроф.

Резюме основного результата исследования

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, можно рассмотреть с двух позиций: предсказуемые и те, которые требуют дальнейшего более детального изучения. К предсказуемым итогам можно отнести тот факт, что с увеличением продолжительности пребывания в условиях Крайнего Севера количество основных элементов МС у пациентов с АГ также увеличивается [18–20]. По данным литературы, в настоящее время установлен факт, что при адаптации человека к экстремальным природным условиям Севера происходит перестройка всех видов обмена белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов. Такое изменение носит название «полярного», или «северного», типа метаболизма, при котором организм перестраивается на новый уровень гомеостаза, характеризующийся большим использованием жиров и белков для восполнения и поддержания энергетического баланса, и в меньшей степени используются углеводы [14–15].

Обсуждение основных результатов исследования

МС продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины. Интерес к изучению данной проблемы у жителей Крайнего Севера возрос с середины XX столетия, и связано это с освоением этих территорий [13, 18, 19]. Исторически так сложилось, что жители северных территорий были не подвержены «болезням цивилизации», к которым можно отнести и МС. Этому есть вполне конкретные объяснения — определенный уклад жизни, многовековые традиции и культура питания. Однако исследования, которые проводились в данном направлении, опровергли тот факт, что МС — это «бич» только европейской территории РФ. Современные тенденции и стремительные темпы развития общества накладывают свой отпечаток на все сферы жизни, становясь одной из причин того, что МС стал все чаще регистрироваться не только у пришлых, но и у коренных жителей Крайнего Севера [21, 22].

По результатам нашего исследования, МС был выявлен у всех пациентов с АГ, принявших участие в настоящем исследовании. Статистически значимыми для пациентов с АГ, проживающих на территории ХМАО-Югры, стали 3- и 5-компонентные варианты МС. Это сочетание абдоминального ожирения, АГ и ХС ЛПВП и абдоминального ожирения, АГ, ХС ЛПВП, ТГ и уровня глюкозы соответственно.

В ходе нашего исследования были выявлены несколько групп пациентов, которые, с нашей точки зрения, заслуживают дополнительного внимания и дальнейшего изучения. Первая группа пациентов: Вариант 1 МС — АГ 1-й степени, Вариант 2 МС — АГ 1-й степени, Вариант 1 МС — АГ 3-й степени и Вариант 2 МС — АГ 2-й степени ($14,1 \pm 4,53\%$ — $14 \pm 4,5\%$; $26,2 \pm 4,56\%$ — $22,3 \pm 4,56\%$ соответственно). Они не имеют статистически значимых различий, но наличие АО и/или уже сформировавшегося МС у пациента с АГ является одним из факторов развития сердечно-сосудистых катастроф, с одной стороны, и формирования у таких пациентов «кейса коморбидности» — с другой.

Вторая группа пациентов (в гендерном отличии), для которых Вариант 1 МС характерен как для мужчин с АГ 2-й степени (15 [12; 17]), так и для женщин с АГ 3-й степени (13 [11; 14]); $p < 0,0011$. Такая же динамика отмечается и в комбинации: Вариант 2 МС — пациенты

с АГ 3-й степени ($63,7 \pm 4,9\%$). Она также регистрируется не только у пациентов с АГ 3-й степени (преимущественно мужчины), как это предполагалось на втором этапе исследования, но и у пациентов с АГ 2-й степени (женщины) (17 [15; 19] и 14 [12; 16], $p < 0,0012$ соответственно). Данный факт является интересным с точки зрения не только дальнейшего изучения, но и прогноза развития у такого пациента СД 2-го типа и/или ССЗ.

Результаты 4-го этапа исследования оказались ожидаемыми, так как установлено, что длительное пребывание в условиях Севера (>10 лет) приводит к срыву адаптационных способностей организма, что, в свою очередь, можно рассматривать как фактор, приводящий к развитию ССЗ в более молодом возрасте (феномен «омоложения») [23–25].

Нами были получены статистически значимые результаты — при увеличении времени пребывания в условиях Севера увеличивается количество основных компонентов МС, в нашем случае, частота встречаемости именно Варианта 2 МС. При этом обращает на себя внимание тот факт, что Вариант 1 МС чаще наблюдался у пациентов с АГ, проживших в условиях Севера от 1 года до 5 лет. Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами говорят о том, что женщин с абдоминальным ожирением, АГ и снижением показателей ХС ЛПВП было больше, чем мужчин ($p < 0,001$). Вариант 2 МС больше характерен для мужчин ($p < 0,001$).

По данным д.м.н., профессора, члена Академии полярной медицины и экстремальной экологии человека, член-корреспондента Российской академии естествознания В.И. Хаснулина, влияние стресса в высоких широтах приводит к более высокому потреблению ненасыщенных жирных кислот, а в сочетании с нарушением пищевого поведения, когда на первое место выходит потребление углеводов, приводит к снижению обменных процессов, увеличивая, тем самым, риск развития ожирения [24, 26–27].

Ограничения исследования

По данным литературы, МС в своем дебюте (не менее 5 лет) может протекать без каких-либо явных клинических проявлений углеводного обмена. В среднем необходимо около 10 лет для того, чтобы у пациента сложился МС в том классическом понимании, чтобы можно было включать такого пациента в исследование [21, 23]. Следовательно, в настоящем исследовании могли быть не учтены пациенты с АГ, у которых МС был в дебюте своего развития. Это может повлиять на такой момент исследования, как увеличение доли пациентов с АГ, имеющих МС как сформировавшийся кластер, и изменение частоты распределения вариантов МС между основными группами пациентов.

Направления дальнейших исследований

Изучение частоты встречаемости МС и его вариаций у пациентов с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, в зависимости от времени года.

С целью более детального изучения МС в популяции Крайнего Севера и определения его вариантов нами подготовлен материал по МС у жителей средней полосы России, и эта группа пациентов будет выступать как контрольная группа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании нами изучался МС у пришлых жителей ХМАО-Югры, что позволило определить наиболее вероятные варианты МС и их сочетания в зависимости от степени АГ. Для пациентов с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, характерны несколько вариантов МС, но, по нашим наблюдениям, наиболее значимыми оказались два: 3- и 5-компонентные варианты МС. Трехкомпонентный вариант МС в 59,7% случаев регистрировался у пациентов с АГ 2-й степени, тогда как полный вариант МС характерен для пациентов с АГ 3-й степени. При проведении сравнительного анализа между мужчинами и женщинами были получены результаты, показывающие, что 3-компонентный вариант МС наблюдался у мужчин с АГ 2-й степени и у женщин с АГ 3-й степени. Полный вариант МС характерен для женщин с АГ 2-й степени и мужчин с АГ 3-й степени. Трехкомпонентный вариант МС регистрировался у пациентов с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера первые 5 лет, тогда как

5-компонентный вариант (полный) МС характерен для пациентов с АГ, проживающих в суровых климатогеографических условиях 6–11 лет, и для группы пациентов, длительность пребывания которых на территории округа составляет более 11 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Иванова Е.Г. — сбор и статистическая обработка материала, разработка концепции исследования, написание статьи; Потемина Т.Е. — разработка дизайна исследования, внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
2. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(4):365-367. doi: <https://doi.org/10.1177/1074248416686187>
3. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 302-312. [Kytikova OY, Antonyuk MV, Kantur TA, et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):302-312. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12704>
4. Ansarimoghaddam A, Adinolfi HA, Zareban I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(2):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.11.004>
5. *Метаболический синдром. Учебное пособие* / Под ред. Успенского Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунова З.Х., и др. — СПб.; 2017. 60 с. [Metabolic syndrome. Study guide. Ed. by Uspensky YuP, Petrenko YuV, Gulunov ZKh, et al. Saint Petersburg; 2017. 60 p. (In Russ.)].
6. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 757-764. [Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic syndrome: development of the issue, main diagnostic criteria. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2018;14(5):757-764. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
7. Li W, Qiu X, Ma H, Geng Q. Incidence and long-term specific trends in metabolic syndrome mortality in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1029736. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1029736>
8. 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. — Т. 16. — №6. — С. 25-34. [Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive medicine.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.)].
9. Акимов Е.В., Акимов М.Ю., Фролова Е.Ю., и др. Распространенность гипергликемии как компонента метаболического синдрома у мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (эпидемиологическое исследование) // *Российский кардиологический журнал.* — 2019. — №6. — С. 92-96. [Akimov EV, Akimov MYu, Frolova EYu, et al. The prevalence of hyperglycemia, as a component of the metabolic syndrome, in men of an open population of Siberian city (epidemiological study). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;6(92-96. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-92-96>
10. Godfrey TM, Cordova-Marks FM, Jones D, et al. Metabolic Syndrome Among American Indian and Alaska Native Populations: Implications for Cardiovascular Health. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(5):107-114. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01178-5>
11. Zhou Y, Mägi R, Milani L, Lauschke VM. Global genetic diversity of human apolipoproteins and effects on cardiovascular disease risk. *J Lipid Res.* 2018;59(10):1987-2000. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.P086710>
12. Kok Grouleff M, Wielsøe M, Berthelsen D, et al. Anthropometric measures and blood pressure of Greenlandic preschool children. *Int J Circumpolar Health.* 2021;80(1):1954382. doi: <https://doi.org/10.1080/22423982.2021.1954382>
13. Агаджанян Н.А. Адаптации человека в условиях Севера // *Физиология человека.* — 1980. — №3. — С. 273-274. [Agadzhanian NA. Human Adaptation in the North. *Human Physiology.* 1980;(3):273-274 (In Russ.)].
14. Хаснулин В.И. Синдром полярного напряжения / В кн.: *Медико-экологические основы формирования, лечения и профилактики заболеваний у коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа.* — Новосибирск: Издательство Сибирского отделения РАН; 2004. — С. 24-35. [Khasnulin VI. Polar stress syndrome. In: *Medical and ecological foundations of the formation, treatment and prevention of diseases in the indigenous population of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug.* Novosibirsk: Publishing House of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2004. P. 24-35 (In Russ.)].
15. Хаснулин В.И., Бойко Е.Р., Хаснулина А.В. Основы традиционных рационов питания коренных жителей Севера. Международная конференция «Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера». — Ханты-Мансийск; 2005. — С. 265-267. [Khasnulin VI, Boyko ER, Khasnulina AV. *Fundamentals of traditional diets of indigenous people of the North.* (Conference proceedings). International conference «Medical and social problems of the indigenous small-numbered peoples of the North». Khanty-Mansiysk; 2005. P. 265-267. (In Russ.)].
16. Хаснулин В.И. Обоснование норм здорового потребления обскими уграми рыбы с учетом требований северного типа обмена веществ. Методическое письмо / Под ред. Хаснулина В.И., Ефимовой Л.П., Хаснулиной А.В., Кудряшовой В.Е. — Новосибирск; 2007. — 22 с. [Khasnulin VI. Substantiation of the norms of healthy consumption of fish by Ob Ugri, taking into account the requirements of the northern type of metabolism. Methodical letter. Ed. by Khasnulin VI, Efimova LP, Khasnulina AV, Kudryashova VE. Novosibirsk; 2007. 22 p. (In Russ.)].

17. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд // *Артериальная гипертензия*. — 2018. — Т. 24. — №3. — С. 351-358. [Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. Joint clinical guidelines ESH/ESC 2018 for the diagnosis and management of patients with arterial hypertension: a first glance. *Arterial hypertension*. 2018;24(3):351-358. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358>
18. *Человек на Севере: системные механизмы адаптации: сборник трудов, посвященный 90-летию основания Магадана* / Под ред. Беседновой Н.Н. — Магадан: Типография «Экспресс-полиграфия»; 2019. — Т. 3. — 256 с. [*Man in the North: systemic mechanisms of adaptation: a collection of works dedicated to the 90th anniversary of the founding of Magadan*. Ed. by Besednova NN. Magadan: Printing House «Express Polygraphy»; 2019. Vol. 3. 256 p. (In Russ.)].
19. Шенгоф Б.А., Бичкаева Ф.А., Андронов С.В. Фосфолипидный профиль при различном уровне ω -6 жирных кислот в сыворотке крови у трудоспособного населения Ямало-Ненецкого автономного округа // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2020. — Т. 80. — №1. — С. 54–60. [Shengof BA, Bichkaeva FA, Andronov SV. Phospholipid Profile at Different ω -6 Fatty Acids Levels in the Blood Serum of the Able-Bodied Population of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Journal Med Biol Res*. 2020;80(1):54-60. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.54>
20. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., и др. Метаболический синдром у жителей Горной Шории: распространенность, варианты проявления и этнические особенности // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 26-31. [Tsygankova DP, Mulerova TA, Ogarkov MYu, et al. Metabolic syndrome in the inhabitants of Mountain Shoria: prevalence, variants of manifestations and ethnic peculiarities. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):26-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017326-31>
21. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Роль межгенных взаимодействий в развитии метаболических нарушений среди молодых жителей Севера // *Современные проблемы науки и образования*. — 2020. — №2. — С. 45. [Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE, Maksimov VN. The role of intergenic interactions in the development of metabolic disorders among young residents of the North. *Modern Probl Sci Educ*. 2020;(2):45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17513/spno.29668>
22. Ханарин Н.В., Килина О.Ю., Иванова С.Н., и др. Обоснование персонифицированного подхода к диагностике, профилактике и лечению метаболического синдрома среди жителей Хакасии // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2014. — №1. — С. 8. [Khanarin NV, Kilina OY, Ivanova SN. Justification of personified approach to diagnostics, prevention and treatment of metabolic syndrome among inhabitants of Khakassia. *J New Med Technol*. 2014;(1):8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/5949>
23. Корчин В.И., Корчина Т.Я., Терникова Е.М., и др. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения (обзор) // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2021. — Т. 9. — №1. — С. 77-88. [Korchin VI, Korchina TYa, Ternikova EM, et al. Influence of climatic and geographical factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on the health of the population (review). *Journal Med Biol Res*. 2021;9(1):77-88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z046>
24. Хаснулин В.И., Хаснулина А.В. *Этнопсихопсихологические механизмы выживания коренных жителей Севера в экстремальных климатогеографических условиях* / В кн.: *Проблемы здравоохранения и социального развития Арктической зоны России*. — М.: Paulsen; 2011. — С. 254-267. [Khasnulin VI, Khasnulina AV. *Ethnopsychophysiological mechanisms of survival of the indigenous inhabitants of the North in extreme climatic and geographic conditions*. In: *Problems of health care and social development of the Arctic zone of Russia*. Moscow: Paulsen; 2011. P. 254-267. (In Russ.)].
25. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциация RS1378942 гена CSK с артериальной гипертензией у молодых жителей с метаболическим синдромом, проживающих в северных условиях // *Современные проблемы науки и образования*. — 2019. — №2. — С. 1-8. [Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE, Maksimov VN. Association RS1378942 CSK gene with arterial hypertension in young residents with metabolic syndrome living in northern conditions. *Modern Probl Sci Educ*. 2019;(2):1-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17513/spno.28646>
26. *Проблемы сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Арктике: материалы научно-практической конференции с международным участием* / Под ред. Горбанева С.А., Фроловой Н.М. — СПб.: ООО «ИПК «Коста»; 2017. — 264 с. [*Problems of maintaining health and ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population in the Arctic: materials of a scientific-practical conference with international participation*. Ed. by Gorbanev SA, Frolova NM. Saint Petersburg: IPK Kosta LLC; 2017. 264 p. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иванова Елена Георгиевна**, к.м.н. [Elena G. Ivanova, MD, PhD], адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 sq. Minin and Pozharsky, 603005 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6848-7922>; Scopus Author ID: 1094024; eLibrary SPIN: 4866-8080; e-mail: neon1080@mail.ru

Потемина Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Tatyana E. Potemina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7228-344X>; Scopus Author ID: 553848; eLibrary SPIN: 2405-8059; e-mail: tat_potemina@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова Е.Г., Потемина Т.Е. Метаболический синдром у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в условиях Крайнего Севера (на примере Ханты-Мансийского автономного округа — Югры) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 396-403. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12777>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova EG, Potemina TE. Metabolic syndrome in patients with arterial hypertension living in the Far North (on the example of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra). *Obesity and metabolism*. — 2022. — Т. 19. — No.4. — С. 396-403. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12777>

ТЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО–КУШИНГА ПОСЛЕ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

© Л.К. Дзеранова^{1*}, М.С. Елисеев², О.О. Голоунина³, Е.В. Черёмушкина², Е.А. Пигарова¹, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Эндогенный гиперкортицизм — тяжелое эндокринное заболевание, характеризующееся длительным воздействием на организм избыточного количества глюкокортикоидных гормонов, сопровождающееся широким спектром симптомов и осложнений, в том числе иммуносупрессией. Своевременно проведенное оперативное лечение в большинстве случаев позволяет сохранить жизнь пациента, существенно улучшить ее качество. Однако нередко восстановление нормальной концентрации глюкокортикоидных гормонов может стать триггерным фактором в развитии или обострении аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. В статье представлен клинический случай атипичного течения подагры у пациентки с гиперкортицизмом и прогрессирующим нарастанием симптомов заболевания после успешного хирургического лечения по поводу болезни Иценко–Кушинга и достижения стойкой ремиссии. Освещены вопросы диагностики и лечения данной группы аутовоспалительных заболеваний, рассмотрены ведущие клинические и рентгенологические симптомы, представлена дифференциальная диагностика микрокристаллических (метаболических) артритов. Несмотря на широкое распространение, диагностика и лечение данной группы заболеваний до сих пор вызывают затруднения специалистов. Грамотный выбор медикаментозной терапии позволяет полностью контролировать рассматриваемые в статье заболевания, в том числе при их сочетании, и тем самым улучшить качество жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенный гиперкортицизм; микрокристаллические артриты; подагра; артрит; аллопуринол; колхицин; клинический случай.

THE COURSE OF GOUT IN A PATIENT WITH CUSHING'S DISEASE AFTER SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT

© Larisa K. Dzeranova^{1*}, Maksim S. Eliseev², Olga O. Golounina³, Elena V. Cheremushkina², Ekaterina A. Pigarova¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Endogenous hypercortisolism is a severe endocrine disease characterized by prolonged exposure to excessive amounts of glucocorticoid hormones, accompanied by a wide range of symptoms and complications, including immunosuppression. Timely surgical treatment in most cases allows to save the patient's life, significantly improve its quality. However, restoration of the normal concentration of glucocorticoid hormones can become a trigger factor in the development or exacerbation of autoimmune and auto-inflammatory diseases. We present a clinical case of atypical gout in a patient with hypercortisolism and a progressive increase in symptoms of the disease after successful surgical treatment for Cushing's disease and achieving stable remission. The issues of diagnosis and treatment of this group of autoinflammatory diseases are highlighted, the leading clinical and radiological symptoms are considered, the differential diagnosis of microcrystalline (metabolic) arthritis is presented. Despite the widespread, the diagnosis and treatment of this group of diseases still cause difficulties for specialists. A competent choice of drug therapy allows to fully control diseases considered in the article, including when they are combined, and thereby improve the quality of life of the patient.

KEYWORDS: endogenous hypercortisolism; microcrystalline arthropathies; gout; arthritis; allopurinol; colchicine; clinical case.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндогенный гиперкортицизм — тяжелое эндокринное заболевание, характеризующееся длительным воздействием на организм избыточного количества глюкокортикоидных гормонов, сопровождающееся широким спектром симптомов и осложнений. Среди спектра нозо-

логий, приводящих к гиперкортицизму, до 80% случаев составляют аденомы гипофиза, секретирующие адренокортикотропный гормон (АКТГ), в частности, болезнь Иценко–Кушинга (БИК). Значительно более редким вариантом эндогенного гиперкортицизма является АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный избыточной продукцией АКТГ, реже кортикотропин-рилизинг-гормона,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

нейроэндокринной опухолью с формированием клинической картины гиперкортицизма [1].

В норме основные физиологические эффекты глюкокортикоидов (ГК) проявляются во всех видах обмена. ГК оказывают противовоспалительное, противоаллергическое действия, тормозят иммунные реакции в организме, тем самым предрасполагая к развитию инфекционных осложнений, однако эта же особенность действия ГК с успехом используется в лечении аутоиммунных заболеваний. Эндогенный гиперкортицизм биохимически характеризуется нефизиологическим гиперкортицизмом, который, подобно использованию экзогенных ГК, вызывает обратимое состояние иммуносупрессии [2]. Значимость подобного эффекта частично отражается в улучшении течения аутоиммунных заболеваний в активной стадии эндогенного гиперкортицизма. Напротив, при достижении ремиссии гиперкортицизма и нормализации уровня кортизола существует риск развития или обострения ревматических заболеваний, в том числе у пациентов с подагрой. Так, ранее описан клинический случай формирования тяжелого хронического артрита, связанного с надпочечниковой недостаточностью, развившейся в результате резкой отмены ГК [3]. И напротив, длительный прием ГК может «стирать» симптомы подагры, снижая вероятность приступов артрита и их интенсивность [4], что, как следствие, может затруднять диагностику заболевания.

В литературе имеются сообщения о возникновении либо обострении аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [5, 6], саркоидоз [7–9], системная красная волчанка [10], ревматическая полимиалгия [11], заболевания щитовидной железы [12], после радикального лечения эндогенного гиперкортицизма различной этиологии и восстановления физиологической продукции ГК.

Представляем клинический случай атипичного течения подагры у пациентки с гиперкортицизмом и прогрессирующим нарастанием симптомов заболевания после успешного хирургического лечения по поводу БИК и достижения стойкой ремиссии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка С. впервые обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 54 лет. Из анамнеза известно, что в течение последних 7 лет отмечала эпизоды повышения артериального давления (АД) до 180/110 мм рт.ст., сопровождающиеся сильной головной болью. Длительное время принимала антигипертензивную терапию, неоднократно проводилась коррекция лечения, однако сохранялось кризовое течение артериальной гипертензии. В 49-летнем возрасте перенесла несколько приступов артрита суставов стоп (боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до 70 мм), включая 1-е плюсне-фаланговые суставы, купировавшихся спонтанно в течение нескольких дней либо приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По данным лабораторных исследований отмечалось повышение мочевой кислоты сыворотки крови до 800 мкмоль/л. Был предположен диагноз подагры, назначен аллопуринол, от приема которого пациентка отказалась в пользу низкопуриновой диеты. С 50-летнего возраста на протяжении 4 лет приступов артрита не от-

мечала, симптомы заболевания ограничивались эпизодами артралгий.

В возрасте 51 года перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. Тогда же впервые выявлено повышение уровня АКТГ утром до 52 пг/мл, уровня кортизола в образце слюны, собранной в 23:00, до 9,6 нмоль/л (<9,4 нмоль/л), свободного кортизола в суточной моче до 502,7 нмоль/сут (<485,6 нмоль/сут), отрицательная малая дексаметазоновая проба (МДП) (кортизол в сыворотке крови в 8:00 после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00 — 596,96 нмоль/л (<50)), установлен диагноз эндогенного гиперкортицизма.

Отсутствие подавления кортизола в ходе МДП и повышенный уровень АКТГ свидетельствовали в пользу АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма, наиболее частой причиной которого является кортикотропиннома [13]. Однако при проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением данных за аденому гипофиза получено не было. В ходе комплексного обследования по данным мультиспиральной компьютерной томографии забрюшинного пространства с контрастным усилением впервые выявлено объемное образование левого надпочечника овальной формы с ровными четкими контурами, исходящее от латеральной ножки, размерами 10×15 мм, плотностью 17 НУ, равномерно накапливающее контраст до 67 НУ. С целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма рекомендовано проведение селективного забора крови из нижних каменистых синусов, однако пациентка отказалась.

В возрасте 52 лет в связи с ухудшением состояния, сохранением кризового течения артериальной гипертензии, несмотря на четырехкомпонентную гипотензивную терапию, пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение областной больницы по месту жительства, где выполнена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия. В раннем послеоперационном периоде клинических проявлений надпочечниковой недостаточности — основного предиктора радикально проведенной операции — не наблюдалось.

При обследовании по месту жительства через год после хирургического лечения сохранялись лабораторные признаки эндогенного гиперкортицизма в виде повышения уровня АКТГ утром до 132,0 нг/мл (0,0–46,0 нг/мл). По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением — МР-признаки микроаденомы гипофиза размерами 5,5×5,3×5,4 мм.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (в возрасте 54 лет) подтверждено нарушение циркадного ритма АКТГ и кортизола, повышение уровня кортизола в слюне в 23:00 до 30,0 нмоль/л, свободного кортизола в суточной моче — до 750,2 нмоль/сут. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) выявлено снижение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника до -3,3SD по Т-критерию, в связи с чем выполнена внутривенная инфузия золедроновой кислоты 5 мг/100 мл. По результатам МРТ головного мозга в правых отделах аденогипофиза определялось образование размерами 12×8×11 мм. По совокупности данных пациентке установлен диагноз БИК, проведена трансназальная аденомэктомия.



Рисунок 1. Двухэнергетическая компьютерная томография стоп пациентки С.

Примечание. Полученные при двухэнергетической компьютерной томографии данные отображаются в виде трехмерной модели с цветовым кодом. Отложение кристаллов моноурата натрия показано зеленым цветом, визуализируется в таранно-пяточном суставе левой стопы. Синим цветом обозначена кортикальная кость, фиолетовым — трабекулярная.

Figure 1. Dual-energy computed tomography of the feet of patient S.

Comments. Data obtained from dual-energy computed tomography is displayed as a three-dimensional model with a color code. The deposition of monosodium urate crystals is shown in green, visualized in the talocalcaneal joint of the left foot. Blue indicates cortical bone, purple indicates trabecular bone.

В раннем послеоперационном периоде развилась вторичная надпочечниковая недостаточность, в связи с чем назначена заместительная терапия гидрокортизоном в дозе 25 мг/сут. Через 4 нед после оперативного вмешательства — эпизод острой надпочечниковой недостаточности, купированный 100 мг гидрокортизона внутривенно.

Через 4 мес после проведенного оперативного лечения БИК пациентка планово госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где в ходе лабораторного обследования подтверждена ремиссия БИК (кортизол в крови утром — 20 нмоль/л, АКТГ — 11 пг/мл). При поступлении пациентка получала гидрокортизон в дозе 30 мг/сут, сохранялась тенденция к гипотонии (АД 80/60 мм рт.ст.).

При осмотре: рост 163 см (снижение в росте на 2,5 см за жизнь), масса тела 70 кг, ИМТ 26,3 кг/м². Основными предъявляемыми жалобами пациентки были болезненность при движении в области лучезапястных суставов, ограничения объема движения в них, онемение пальцев рук. Вышеперечисленные жалобы стали беспокоить через 2 мес после хирургического лечения по поводу БИК, в связи с чем самостоятельно принимала НПВП, однако клинически значимого улучшения состояния не отмечала.

При обследовании в стационаре выявлено повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови до 447 мкмоль/л на фоне нормального уровня СО₂ (5 мм/ч). Учитывая выраженный болевой синдром (65 мм по ВАШ) и неэффективность предшествующей терапии НПВП, вы-

полнена однократная внутримышечная инъекция триамцинолона, на фоне которой субъективно отметила улучшение в виде уменьшения интенсивности боли в суставах. Проведено исследование, по результатам которого ревматоидный фактор составил 7,6 МЕ/мл (<14 МЕ/мл), антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП) <7 Ед/мл (<17 Ед/мл), С-реактивный белок в крови — 0,4 мг/л (0,1–5 мг/л). По данным рентгенографии кистей, стоп и коленных суставов выявлены признаки остеоартрита 1–2-й ст. по Kellgren–Lawrence.

После выписки из стационара пациентка консультирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Заподозрен синдром дисплазии соединительной ткани, выявлено выраженное комбинированное продольно-поперечное плоскостопие, вальгусная деформация 1-х пальцев, молоткообразная деформация 2–5-х пальцев стоп, по поводу чего в ноябре 2021 г. и в марте 2022 г. выполнены реконструктивные операции на заднем и среднем отделах соответственно левой и правой стоп. С 2022 г. приступов артрита отмечено не было, однако сохранялись артралгии в кистях и стопах (до 50 мм по ВАШ).

Пациентка повторно обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». При осмотре выявлялась болезненность в таранно-пяточных, 1-х плюсне-фаланговых, 2–4-х пястно-фаланговых и лучезапястных суставах. По данным анализов крови отмечено персистирование гиперурикемии (мочевая кислота сыворотки крови 429 мкмоль/л), маркеры острой фазы воспаления оставались в пределах нормальных значений. Проведена диагностическая пункция 1-го плюсне-фалангового сустава справа, однако кристаллы в синовиальной жидкости обнаружены не были. УЗИ также не выявило признаков депонирования кристаллов. В качестве дополнительного метода визуализации использована двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ), посредством которой выявлены депозиты кристаллов моноурата натрия в таранно-пяточном суставе левой стопы (рис. 1).

В соответствии с критериями ACR/EULAR 2015 г. верифицирован диагноз подагры. Иницирована уратснижающая терапия аллопуринолом 300 мг/сут и профилактическая противовоспалительная терапия колхицином 0,5 мг/сут в режиме длительного приема.

ОБСУЖДЕНИЕ

Своевременно проведенное оперативное лечение эндогенного гиперкортицизма в большинстве случаев позволяет сохранить жизнь пациента, существенно улучшить ее качество. В то же время восстановление концентрации ГК и одновременное восстановление числа иммунокомпетентных клеток может стать триггерным фактором в развитии или обострении аутоиммунных заболеваний [11]. Интересно, что одним из первых препаратов, которые доказали свою эффективность при симптоматическом лечении подагры, был АКТГ, причем еще до внедрения в рутинную клиническую практику ГК [14]. Более того, опубликованы данные, что однократная инъекция АКТГ для купирования острого приступа подагрического артрита не уступает в эффективности таковой для ГК [15]. Но если до последнего десятилетия

применение ГК при подагре ограничивалось, как правило, их рутинным использованием для купирования острых приступов артрита, то в последние годы они, наряду с колхицином и НПВП, назначаются длительно в низких дозах с целью профилактики приступов [16], что снижает не только их частоту, но и интенсивность, тем самым «стирая» характерные для подагры симптомы артрита (сильнейшая боль, ограничение функции, гиперемия и гипертермия и т.д.) [4, 17].

В представленном клиническом случае у пациентки проявления заболевания лишь частично соответствовали классификационным критериям подагры: вовлечение 1-х плюснефаланговых суставов, самокупирование приступа в течение нескольких дней, незначительное повышение сывороточного уровня мочевой кислоты [18]. Кроме того, многолетнее отсутствие приступов артрита при сохраняющейся гиперурикемии и отсутствии адекватной уратснижающей терапии предопределяло необходимость подтверждения диагноза подагры с помощью инструментальных методов. Важно, что явления артрита, а затем его спонтанная ремиссия предшествовали появлению явных симптомов эндогенного гиперкортицизма. По всей видимости, длительное повышение уровня ГК, имеющих выраженный противовоспалительный эффект, маскировало признаки подагрического артрита. При купировании явлений эндогенного гиперкортицизма и снижении уровня ГК в периферическом кровотоке у пациентки вновь развилось обострение артрита, идентифицировать который, основываясь исключительно на клинической картине, было затруднительно. Так, учитывая преимущественное поражение мелких суставов кистей, жалобы на скованность и тугоподвижность, а также наличие в анамнезе гиперурикемии, которая имеет место и в настоящее время, требовалось проведение дифференциальной диагностики между ревматоидным артритом и заболеваниями группы микрокристаллических артритов. Отсутствие активного синовита мелких суставов кистей, нормальная концентрация острофазовых показателей, отрицательные уровни ревматоидного фактора и АЦЦП, отсутствие деструктивных изменений суставов по данным рентгенологического исследования минимизировали вероятность ревматоидного артрита [19]. Однако и диагноз микрокристаллического артрита, учитывая отсутствие рентгенографических и сонографических признаков депонирования кристаллов, а также отсутствие кристаллов в синовиальной жидкости (исследовалась 2-кратно), оставался сомнительным, но в то же время не исключенным.

Важно, что УЗИ стоп, с одной стороны, не показав характерных для подагры и болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция признаков, выявило наличие синовитов левого голеностопного и таранно-ладьевидного суставов, «минимальные» асимметричные синовиты лучезапястных и мелких суставов кистей. Последний факт также не позволил приблизиться к верному диагнозу: поражение мелких суставов кистей и лучезапястных суставов хоть и характерно, но не патогномонично для ревматоидного артрита, а отсутствие симметрии поражения суставов, чаще встречающееся у пациенток с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и подагрой, также не может быть критерием установления диагноза микрокристаллического артрита [20, 21].

Кроме того, и подагра, и болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция могут сочетаться как между собой, так и с другими ревматическими заболеваниями, что еще больше затрудняет своевременную верификацию диагноза [22, 23]. В научной литературе описаны схожие с этим клинические случаи, когда хронический артрит как при подагре, так и при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция имитирует симптомы ревматоидного артрита [24, 25].

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция является результатом их накопления в суставе хряще и развивающегося в результате воспаления иммунного характера. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [26], для подтверждения диагноза болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция необходимы определение кристаллов пирофосфата кальция методом поляризационной микроскопии, а также выявление хондрокальциноза инструментальными методами. Однако признаков хондрокальциноза по результатам лучевой диагностики получено не было, что в совокупности с отсутствием кристаллов в синовиальной жидкости делало этот диагноз также сомнительным, но, как и в случае с подагрой, не исключало его полностью [27]. При этом вполне вероятно, что, как и в случае подагры, клиническая симптоматика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция в условиях гиперкортицизма может быть менее явной.

Таким образом, единственным диагностическим методом, входящим в классификационные критерии подагры и рассматриваемым как потенциально важный для диагностики болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция, оставалась ДЭКТ [18, 28]. Для выявления отложенных кристаллов пирофосфата ДЭКТ более чувствительна, но менее специфична в сравнении с рентгенографией [29]. Однако в отношении кристаллов моноурата натрия ДЭКТ обладает более высокой чувствительностью (90,4%) и специфичностью (74,5%). Визуализация кристаллов моноурата натрия по данным ДЭКТ в совокупности с другими признаками подагры увеличивает чувствительность действующих критериев диагноза подагры ACR/EULAR 2015 г. до 100% [30]. В случае пациентки С. результаты ДЭКТ стоп выявили отложения кристаллов моноурата натрия в таранно-пяточном суставе (рис. 1), то есть именно там, где определялись признаки артрита по данным сонографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует необходимость более осторожного отношения врачей к возможности развития или обострения аутовоспалительных заболеваний после достижения ремиссии эндогенного гиперкортицизма. Несмотря на высокую распространенность, диагностика и лечение микрокристаллических артритов до сих пор вызывают затруднения специалистов. Применение современных методов диагностики с целью верификации сходных по клинической картине заболеваний позволит с высокой вероятностью установить верный клинический диагноз. Выбор оптимальной терапии должен осуществляться индивидуально у каждого пациента с учетом противопоказаний и сопутствующих заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Пациентка обследована на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

Конфликт интересов. Дзеранова Л.К. — заведующая редакцией журнала «Ожирение и метаболизм»; Пигарова Е.А. — член редколлегии журнала «Ожирение и метаболизм»; Мельниченко Г.А. — заместитель главного редактора журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна, ведение пациентки, редактирование текста рукописи, одобрение финальной версии рукописи; Елисеев М.С. — ведение пациентки, написание и редактирование текста рукописи; Голоунина О.О. — сбор и анализ данных, написание текста; Черёмушкина Е.В. — ведение пациентки, редактирование текста рукописи; Пигарова Е.А., Мельниченко Г.А. — редактирование текста, одобрение финальной версии рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1171-1178. [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1171-1178. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201102>
2. Belaya Z, Golounina O, Melnichenko G, et al. Clinical course and outcome of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome infected with novel coronavirus disease-19 (COVID-19): case presentations. *Endocrine*. 2021;72(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02674-5>
3. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. Опыт лечения больного подагрой с хронической надпочечниковой недостаточностью // *Современная ревматология*. — 2012. — Т. 6. — №4. — С. 61-65. [Barskova VG, Eliseyev MS, Denisov IS. Experience in treating a gout patient with adrenal insufficiency. *Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):61-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-765>
4. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) // *Современная ревматология*. — 2021. — Т. 15. — №2. — С. 50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-50-56>
5. Yakushiji F, Kita M, Hiroi N, et al. Exacerbation of rheumatoid arthritis after removal of adrenal adenoma in Cushing's syndrome. *Endocr J*. 1995;42(2):219-223. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.42.219>
6. Uthman I, Senécal JL. Onset of rheumatoid arthritis after surgical treatment of Cushing's disease. *J Rheumatol*. 1995;22(10):1964-1966.
7. Bongetta D, Zoia C, Lombardi F, et al. Systemic sarcoidosis unmasked by Cushing's disease surgical treatment. *Case Rep Med*. 2016;2016:1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6405840>
8. Diernaes JEF, Bygum A, Poulsen PL. Unmasking sarcoidosis following surgery for Cushing disease. *Dermatolendocrinol*. 2016;8(1):e983688. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.29855>
9. Noreña-Rengifo BD, Gomez-Corales JD, Roman-Gonzalez A. Unmasking of sarcoidosis after successful management of Cushing's syndrome. *Cureus*. 2019;11(1):e3896. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.3896>
10. Noguchi Y, Tamai H, Fujisawa K, et al. Systemic lupus erythematosus after pituitary adenomectomy in a patient with Cushing's disease. *Clin Endocrinol*. 1998;48(5):670-672. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00489.x>
11. Muzulu SI, Howlett TA. Polymyalgia rheumatica presenting after successful treatment of Cushing's disease. *Rheumatology*. 1998;37(7):804-805. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.7.804>
12. Colao A, Pivonello R, Faggiano A, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(1):13-19. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01018.x>
13. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 55-77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
14. Hench PS. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions: A Study in Clinical Physiology. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950;85(4):545-666. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1950.00230100002001>
15. Daoussis D, Kordas P, Varelas G, et al. ACTH vs steroids for the treatment of acute gout in hospitalized patients: a randomized, open label, comparative study. *Rheumatol Int*. 2022;42(6):949-958. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05128-x>
16. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно // *Научно-практическая ревматология*. — 2021. — Т. 59. — №2. — С. 129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133>
17. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Modern Rheumatology*. 2018;28(2):339-344. doi: <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1318467>
18. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №6. — С. 581-585. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR GUIDELINES). *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581-585. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-581-585>
19. Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и БДПГ у пациентов с острым артритом // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №4. — С. 375-378. [Eliseev MS, Vladimirov SA. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Rheumatol Sci Pract*. 2015;53(4):375. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-375-378>
20. Кудяева Ф.М., Владимиров С.А., Елисеев М.С., и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — Т. 52. — №4. — С. 405-409. [Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-409. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-405-409>
21. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — Т. 52. — №2. — С. 178-182. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178-182. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-178-182>

22. Reuss-Borst M, Tausche A-K. Gicht und Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Arthropathie («Pseudogicht») — ein Update. *Dtsch med Wochenschr.* 2018;143(16):1157-1166. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0504-5684>
23. Георгинова О.А., Горбунов Р.М., Кадрев А.В., Плисюк А.Г. Трудности верификации диагноза у пациента с подагрой и пирофосфатной артропатией // *Терапия.* — 2019. — Т. 3. — №29. — С. 136-139. [Georginova OA, Gorbunov RM, Kadrev AV, Plisyuk AG. Verification difficulties of diagnosis in a patient with uratoses and pyrophosphate arthropathy. *Therapy.* 2019;3(29):136-139. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.136-139>
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-1588. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
25. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Раденска-Лоповок С.Г., Барскова В.Г. Дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и подагры // *Современная ревматология.* — 2008. — Т. 2. — №4. — С. 39-41. [Vladimirov SA, Eliseev MS, Radenska-Lopovok SG, Barskova VG. Differentsial'naya diagnostika revmatoidnogo artrita i podagry. *Modern Rheumatology Journal.* 2008;2(4):39-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-505>
26. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):571-575. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139360>
27. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — Т. 57. — №6. — С. 651-656. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(6):651-656. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-651-656>
28. Filippou G, Filippucci E, Mandl P, Abhishek A. A critical review of the available evidence on the diagnosis and clinical features of CPPD: do we really need imaging? *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2581-2592. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05516-3>
29. Tanikawa H, Ogawa R, Okuma K, et al. Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in knee meniscus by dual-energy computed tomography. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0787-0>
30. Sotniczuk M, Nowakowska-Płaza A, Wroński J, et al. The clinical utility of dual-energy computed tomography in the diagnosis of gout — A cross-sectional study. *J Clin Med.* 2022;11(17):5249. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11175249>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н. [Maksim S. Eliseev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>; eLibrary SPIN: 2524-7320; e-mail: elicmax@rambler.ru

Голоунина Ольга Олеговна [Olga O. Golounina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

Черёмушкина Елена Владимировна [Elena V. Cheremushkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>; eLibrary SPIN: 3202-1421; e-mail: buipvybho@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Елисеев М.С., Голоунина О.О., Черёмушкина Е.В., Пигарова Е.А., Мельниченко Г.А. Течение подагры у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга после успешного хирургического лечения // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 404-409. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12945>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Eliseev MS, Golounina OO, Cheremushkina EV, Pigarova EA, Melnichenko GA. The course of gout in a patient with Cushing's disease after successful surgical treatment. *Obesity and metabolism.* 2022;19(4):404-409. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12945>

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ ПРИ ОЖИРЕНИИ

© Д.И. Кузьменко*, Т.К. Климентьева, Ю.Г. Самойлова, Н.С. Денисов, М.В. Матвеева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ожирение — хроническая патология, которую эксперты Всемирной организации здравоохранения расценивают как эпидемию, основываясь на высоких темпах ежегодного прироста доли населения с избыточной массой тела практически во всех странах мира. Ожирение является ведущей причиной формирования резистентности к инсулину тканей организма и возникновения сахарного диабета 2-го типа. Это заболевание чревато серьезными осложнениями: возникновением и усугублением сердечно-сосудистой патологии, неалкогольной жировой болезни печени, появлением некоторых видов злокачественных новообразований и дисфункций репродуктивной системы. Жировая ткань, скелетные мышцы и печень играют уникальные роли в поддержании метаболического гомеостаза организма. Эти отличия обусловлены тканеспецифичностью внутриклеточных сигнальных путей инсулина. В настоящем обзоре представлены данные литературы об особенностях молекулярных механизмов, ответственных за нарушение проведения регуляторных сигналов инсулина на внутриклеточном уровне в его главных органах-мишенях при ожирении. Изложены сведения о характере изменений межорганных метаболических потоков, обусловленных ростом массы жировой ткани, и их участии в формировании инсулинорезистентности печени и мышц. Обсуждается значимость дальнейшего углубленного изучения тканевых особенностей механизмов патогенеза инсулинорезистентности для разработки новых таргетных фармпрепаратов, которые послужат совершенствованию комплексной медикаментозной коррекции нарушений обмена у больных сахарным диабетом 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; инсулинорезистентность; жировая ткань; гепатоциты; скелетные мышцы.

FEATURES OF MOLECULAR MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE PATHOGENESIS IN VARIOUS TISSUES IN OBESITY

© Dmitry I. Kuzmenko*, Tatiana K. Klimenteva, Iuliia G. Samoilova, Nikita S. Denisov, Mariia V. Matveeva

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Obesity is a chronic pathology, which experts of the World Health Organization regard as an epidemic, based on the high rates of annual growth in the proportion of the overweight population in almost all countries of the world. Obesity is the leading cause of tissue insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. This disease is fraught with serious complications: the onset and aggravation of cardiovascular pathology, non-alcoholic fatty liver disease, the appearance of certain types of malignant neoplasms and dysfunctions of the reproductive system. Adipose tissue, skeletal muscle and liver play unique roles in maintaining metabolic homeostasis of the whole organism. These differences are due to the tissue-specificity of the intracellular signaling pathways of insulin. This review presents the current literature data on the features of the molecular mechanisms responsible for disturbances in the conduction of regulatory insulin signals at the intracellular level in its main target organs in obesity. The data on the nature of disturbances in interorgan metabolic flows caused by the growth of adipose tissue mass and their participation in the formation of insulin resistance in the liver and muscles are presented. The importance of further in-depth study of the tissue features of the mechanisms of insulin resistance pathogenesis for the development of new targeted pharmaceuticals that will serve to improve the complex drug correction of metabolic disorders in patients with type 2 diabetes is discussed.

KEYWORDS: obesity; insulin resistance; adipose tissue; hepatocytes; skeletal muscle.

ВВЕДЕНИЕ

Алиментарное ожирение приводит к формированию в организме больного метаболического синдрома (синдрома Х). Его признаками являются: висцеральное ожирение (рост массы жира брыжейки кишечника и сальников брюшной полости), повышение артериального давления, гиперхолестерол- и гипертриацилглицеролемии, а также гипергликемия натощак. Гипергликемия и гиперинсулинемия являются следствиями формирующейся системной

инсулинорезистентности [1–4]. Резистентность к инсулину можно определить как состояние организма больного, при котором в рамках физиологического диапазона флуктуаций концентрации инсулина в крови нарушен нормальный метаболический ответ всех органов-мишеней гормона: ослаблено подавление глюконеогенеза в печени и липолиза в жировой ткани, нарушается инсулинозависимый транспорт глюкозы в клетки и подавлен синтез гликогена в мышцах и печени. Пониженная чувствительность тканей к инсулину запускает компенсаторную активацию

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



его секреции β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Повышенная нагрузка на железу приводит к декомпенсации β -клеток, что является обязательным компонентом патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2) [5]. На моделях СД2, вызванных диabetогенными рационами, а также при обследовании больных ожирением и СД2 с инсулинорезистентностью было установлено уменьшение количества рецепторов инсулина во всех типах его клеток-мишеней. Одной из причин этого феномена является активация убиквитинлигазы (membrane-associated ring-CH — type finger 1), с участием которой рецепторы удаляются с клеточной поверхности [6]. Кроме того, выявлен дефект функционирования самого рецептора, выражающийся в снижении активности тирозиновой протеинкиназы его цитоплазматических доменов [7]. Жировая ткань, скелетные мышцы и печень являются наиболее значимыми органами-мишенями для инсулина. В поддержании метаболического гомеостаза организма эти органы выполняют различные функции, что обусловлено тканеспецифичностью внутриклеточных сигнальных путей инсулина в каждом из них. Общеизвестно, что в механизмах формирования резистентности к инсулину определяющую роль играют дефекты передачи сигнала инсулина на пострецепторном, то есть внутриклеточном уровне.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Алиментарное ожирение — результат дисбаланса между количеством энергии, поступающей в организм с пищей, и ее расходом в процессе жизнедеятельности. Гипертрофия жировой ткани тесно взаимосвязана с формированием ее инсулинорезистентности [8]. Проявлениями дисфункций гипертрофирующейся жировой ткани являются, во-первых, формирующийся уже на ранних стадиях заболевания окислительный стресс, который затем охватывает скелетные мышцы и печень, во-вторых, множественные нарушения метаболизма и низкоинтенсивное воспаление. Эти явления взаимно усиливаются, формируя порочный круг [9].

Резистентность к инсулину адипоцитов выражается в существенном ослаблении инсулин-зависимого ингибирования липолиза депонированных триацилглицеролов (TAG). Дефицит сигнализации инсулином не позволяет в полной мере активировать фосфодиэстеразу циклического аденозинмонофосфата. В итоге сохраняются опосредованная протеинкиназой A активация липолитического каскада и фосфорилирование перилипина, которое обеспечивает сохранение «окон» в оболочке липидной капли и доступ субстрата к активному центру гормоночувствительной липазы адипоцитов [10]. В этих условиях адипоциты висцерального жира демонстрируют более активную липолитическую программу. Даже в норме они менее чувствительны к антилиполитическому действию инсулина, чем адипоциты подкожного жира [11]. Эти явления лежат в основе характерного для инсулинорезистентных адипоцитов метаболического маркера — повышенной концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови натощак. Показана прямая корреляция между выраженностью гиперлипидемии и степенью нарушения толерантности к глюкозе организма больных

ожирением и СД2 [12, 13]. Установлено, что у больных СД2 в жировой ткани подавлена экспрессия генов, кодирующих основной транспортер НЭЖК из крови в адипоциты: fatty acid binding protein 4. Следовательно, инсулинорезистентность жировой ткани не только «растормаживает» липолиз, но и нарушает транспорт НЭЖК в адипоциты [14]. Установлено, что перманентно активированный липолиз в инсулинорезистентной жировой ткани способствует формированию резистентности к инсулину печени. Так, увеличенная доставка НЭЖК из жировой ткани в печень стимулирует их окисление и повышение концентрации в гепатоцитах ацетил-КоА — аллостерического активатора пируваткарбоксилазы — ключевого фермента глюконеогенеза в печени [15]. Усиленный приток в печень НЭЖК, мобилизуемых в адипоцитах, способствует активации синтеза TAG и их накоплению в гепатоците. Таким образом, активированные субстрат-зависимые метаболические процессы, параллельно с непосредственными эффектами инсулина на печень, являются обязательными участниками формирования ее инсулинорезистентности [16].

В адипоцитах больных ожирением и СД2, как и в случае со скелетными мышцами и печенью, показано уменьшение количества рецепторов инсулина, сочетающееся с ингибированием активности их тирозиновой протеинкиназы [17]. В условиях роста массы жировой ткани происходит ее инфильтрация активированными макрофагами, усиленно продуцирующими воспалительные цитокины, прежде всего фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6. Они выходят в кровоток и начинают действовать за пределами жировой ткани [18]. TNF- α является активатором семейства стресс-активируемых протеинкиназ, в частности, сериновой протеинкиназы, фосфорилирующей домен активации транскрипции в белке c-Jun: c-Jun N-terminal kinases (JNK) [19]. Твердо установлено, что в основе эффекта JNK лежит фосфорилирование Ser-307 в молекуле субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1). Это подавляет способность IRS-1 передавать сигнал инсулина «вниз по течению» [20, 21]. Таким образом, инсулинорезистентная жировая ткань способна оказывать системное воздействие в первую очередь на печень за счет высвобождения НЭЖК и воспалительных цитокинов (рис. 1, В).

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

В норме до 30% глюкозы крови поступает в скелетные мышцы путем инсулин-стимулируемого транспорта. Масса скелетных мышц в организме взрослого человека составляет 35–42% массы тела. Мышцы не только обеспечивают существенный вклад в системную инсулинорезистентность, вызванную ожирением и СД2, но и влияют на метаболизм всего организма [22]. У лиц с инсулинорезистентностью скелетных мышц глюкоза крови по большей части перенаправляется в печень, где включается в липогенез. Вследствие активации синтеза TAG существенно повышается его внутриклеточная концентрация, что является основой эктопического накопления липидов в гепатоцитах и их жировой дистрофии [23]. Еще в 1994 г. на биоптатах скелетных мышц впервые было показано, что активность тирозиновой протеинкиназы рецепторов инсулина была снижена только у больных

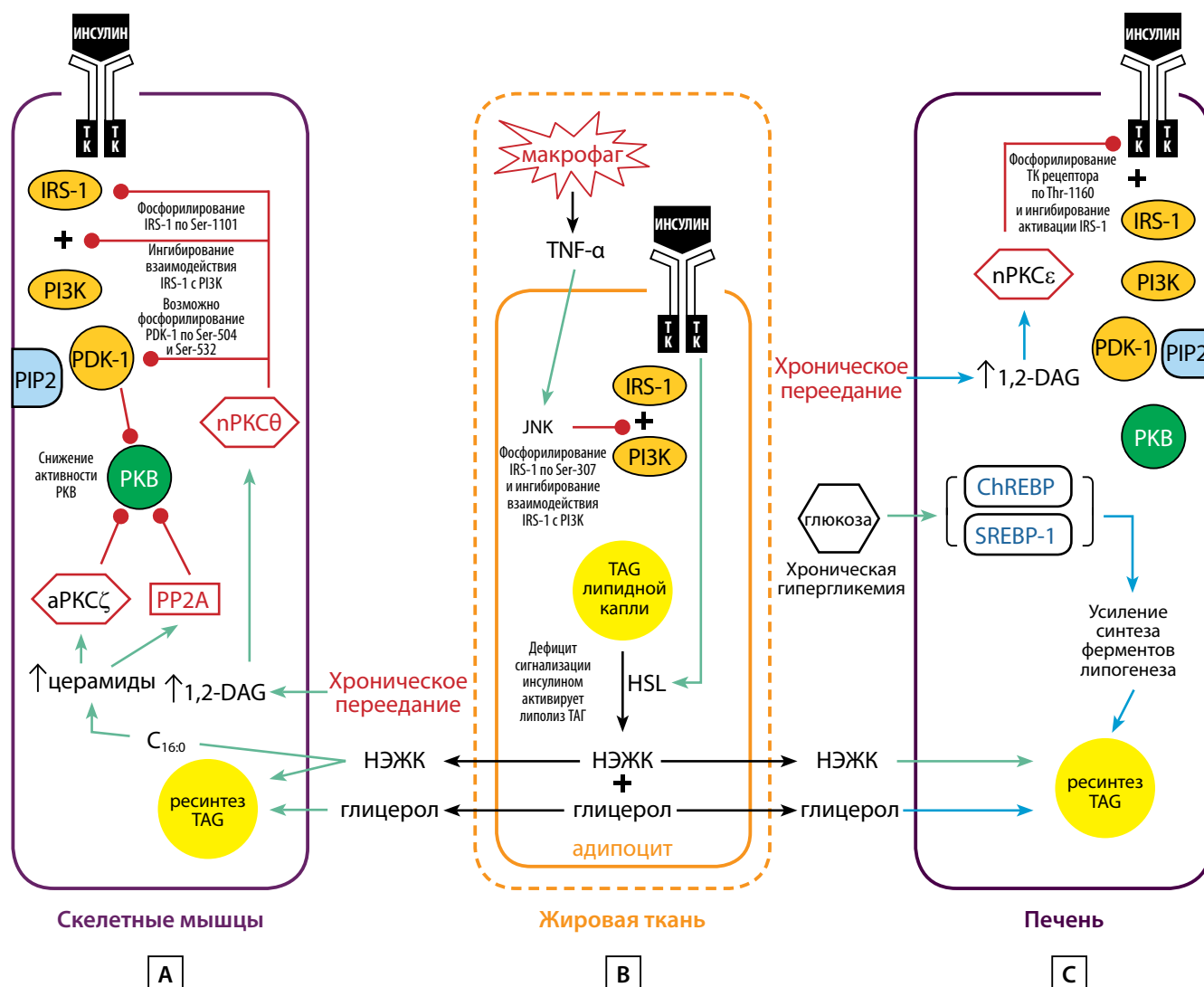


Рисунок 1. Предполагаемые ведущие молекулярные механизмы патогенеза инсулинорезистентности. А — скелетные мышцы; В — жировая ткань; С — печень.

Примечание. Зеленые стрелки — активация; красные линии — ингибирование и ингибирующее фосфорилирование/дефосфорилирование. TK — тирозиновая протеинкиназа рецепторов инсулина; PKB — протеинкиназа B; 1,2-DAG — 1,2-диацилглицерол; TAG — триацилглицерол; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; aPKCζ — ζ-изоформа подсемейства атипичных протеинкиназ C; nPKCθ — θ-изоформа подсемейства новых протеинкиназ C; nPKCε — ε-изоформа подсемейства новых протеинкиназ C; НЭЖК — незэтерифицированные жирные кислоты; IRS-1 — субстрат инсулинового рецептора-1; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; PDK-1 — фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа-1; PIP2 — фосфоинозитид(4,5) бисфосфат; Ser — серин; Thr — треонин; C_{16:0} — пальмитиновая кислота; JNK — c-Jun N-terminal kinase; PP2A — фосфопроteinфосфатаза 2A; HSL — гормоночувствительная липаза; ChREBP — углевод-реагирующий элемент-связывающий белок; SREBP-1 — стерол-регулирующий элемент-связывающий белок-1.

Figure 1. Proposed leading molecular mechanisms of the pathogenesis of insulin resistance in various tissues in obesity. A — skeletal muscles; B — adipose tissue; C — liver.

Green arrows — activation; red lines, inhibition and inhibitory phosphorylation/dephosphorylation. TK — insulin receptor tyrosine kinase; PKB — protein kinase B; 1,2-DAG — 1,2-diacylglycerol; TAG — triacylglycerol; TNF-α — tumor necrosis factor-α; aPKCζ — ζ-isoform of the subfamily of atypical protein kinases C; nPKCθ — θ-isoform of the subfamily of novel protein kinases C; nPKCε — ε-isoform of the subfamily of novel protein kinases C; НЭЖК — non-esterified fatty acids; IRS-1 — substrate for insulin receptor-1; PI3K — phosphoinositide-3-kinase; PDK-1 — phosphoinositide-dependent kinase-1; PIP2 — phosphoinositide(4,5) bisphosphate; Ser — serine; Thr — threonine; C_{16:0} — palmitic acid; JNK — c-Jun N-terminal kinase; PP2A — phosphoprotein phosphatase 2A; HSL — hormone-sensitive lipase; ChREBP — carbohydrate-responsive element-binding protein; SREBP-1 — sterol regulatory element-binding protein-1.

ожирением и СД2, но не изменялась у лиц с избыточной массой, без признаков инсулинорезистентности [24]. Прямой ингибирующий эффект на протеинкиназу рецептора может оказывать TNF-α, главным источником которого при ожирении становится увеличивающаяся в массе жировая ткань, гиперсекретирующая цитокин в кровяное русло, что позволяет TNF-α действовать за пределами жировой ткани [25].

Данные литературы свидетельствуют о том, что TAG, накапливающиеся в цитоплазме инсулинорезистентных мышц, вряд ли могут непосредственно нарушать работу внутриклеточных сигнальных путей инсулина. На эту роль могут претендовать, как полагают, по меньшей мере два интермедиата обмена липидов: 1,2-диацилглицерол (1,2-DAG) и церамиды [26]. На моделях ожирения и СД2 показано, что во всех органах-мишенях инсулина не только

значительно повышена концентрация 1,2-DAG, но и выявлена четкая ассоциация между повышенным внутриклеточным содержанием 1,2-DAG и TAG в мышцах и печени и инсулинорезистентностью этих органов [26]. Как в эксперименте, так и при наблюдении за волонтерами, получавшими инфузии липидов, отмечены существенное увеличение в инсулинорезистентных мышцах содержания 1,2-DAG и активация изоформы- θ подсемейства новых протеинкиназ C (nPKC θ) [27, 28]. Аналогичные результаты были получены при обследовании биоптатов инсулинорезистентных скелетных мышц больных СД2 [29]. Эти данные согласуются с тем, что, во-первых, 1,2-DAG необходим для активации только классических и новых подсемейств протеинкиназы C (сPKC и nPKC) [30] и, во-вторых, 1,2-DAG-связывающий домен nPKC имеет существенно большее сродство к 1,2-DAG чем у сPKC [31]. Активация nPKC θ блокирует сигнальный путь инсулина, прежде всего на уровне белка — субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1). nPKC θ фосфорилирует в молекуле IRS-1 остаток Ser-1101 [28], что создает в молекуле IRS-1 препятствие для фосфорилирования по остаткам тирозина и этим нарушает способность IRS-1 активировать фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) [32]. Помимо этого, в экспериментах с миотрубочками L6 показано, что nPKC θ способна фосфорилировать остатки Ser-504 и Ser-532 в составе фосфатидилинозитол фосфат-зависимой киназы-1 (PDK1), что приводило к нарушению PDK1-опосредованного фосфорилирования Tyr-308 в составе молекулы протеинкиназы B (PKB), необходимого для ее активации [33] (рис. 1, А).

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПЕЧЕНИ

Подобно инсулинорезистентным мышцам, в печени при ожирении и СД2 признаки формирования инсулинорезистентности гепатоцитов прослеживаются уже на уровне рецептора инсулина: уменьшается количество рецепторов и снижается активность рецепторной тирозиновой протеинкиназы [34]. У больных СД2 в инсулинорезистентной печени существенно увеличена активность глюконеогенеза, что является непосредственной причиной гипергликемии натощак — одного из метаболических маркеров заболевания [35]. Известно, что в норме инсулин способствует липогенезу в печени. Однако инсулинорезистентная печень демонстрирует парадоксальный ответ: липогенез перманентно активирован. Такая ситуация усугубляется «растормаживанием» липолиза TAG, депонированных в резистентной к инсулину жировой ткани. Это характерное проявление метаболических взаимодействий между жировой тканью и печенью в условиях ожирения и СД2 получило название косвенного эффекта инсулина на печень или «липолитического контроля» метаболизма печени. Освобождаемые в адипоцитах НЭЖК доставляются кровью в печень, обеспечивая синтез дополнительным количеством субстратов, что способствует возникновению неалкогольной жировой болезни печени [8]. Гены, кодирующие ключевые ферменты синтеза TAG de novo, находятся под контролем транскрипционных факторов ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) и SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein-1) [36]. Глюкоза — индуктор этих транскрипцион-

ных факторов. В условиях СД2 гипергликемия усиливает этот эффект [37]. Представленные данные подтверждают гипотезу, согласно которой избыточное накопление TAG в гепатоцитах является одним из важных звеньев патогенеза инсулинорезистентности печени [38].

Попытки идентифицировать изоформы PKC, участвующие в формировании инсулинорезистентности печени, выявили отличия от таковых в скелетных мышцах, где ведущую роль играет nPKC θ . На модели печеночной инсулинорезистентности, вызываемой трехдневной высокожировой диетой, изучали активности изоформ PKC, экспрессируемых в печени крыс. Показано, что увеличивалась активность только изоформы- ϵ подсемейства nPKC (nPKC ϵ) [39]. Эти результаты были подтверждены в исследованиях как в эксперименте [40], так и при работе с биопсиями печени больных ожирением [41]. Во всех упомянутых исследованиях наблюдали прямую корреляцию между содержанием 1,2-DAG в гепатоцитах, активностью nPKC ϵ и инсулинорезистентностью печени.

Было также показано, что nPKC ϵ ответственна за ингибирование активности тирозиновой протеинкиназы рецептора инсулина, в результате фосфорилирования остатка Thr-1160 в составе пептидной петли этой протеинкиназы. Фосфорилирование Thr-1160 искажает нативную конформацию петли, что становится причиной ингибирования протеинкиназы рецептора [42]. Реальность этого механизма подтверждена исследованиями с использованием мутации *Thr1160Glu*, которая обеспечивала появление неактивной протеинкиназы рецептора. Другая мутация — *Thr1160Ala* — лишала способности протеинкиназы рецептора отвечать на ингибирующее действие nPKC ϵ [42]. Также было показано, что мыши с нокаутом гена *InsrT1160A* оказались устойчивы к формированию инсулинорезистентности печени в ответ на кормление пищей с высоким содержанием жира [42]. Таким образом, в патогенезе инсулинорезистентности печени при ожирении и СД2 активирующаяся nPKC ϵ не только угнетает активность киназы рецептора инсулина, но и затрудняет трансдукцию сигнала гормона на этапе IRS-1 $\rightarrow$ PI3K (рис. 1, С).

ЦЕРАМИДЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В течение последнего десятилетия получены важные данные, указывающие на участие церамидов в мультифакторном патогенезе инсулинорезистентности при ожирении и СД2. К настоящему времени наиболее подробно эти аспекты изучены для скелетных мышц [43–45]. В организме человека церамид (N-ацилсфингозин), как ключевой метаболит сфинголипидов, представлен обширным семейством молекул, насчитывающим более 150 разновидностей [46]. Церамид состоит из сфингозина («структурная основа» молекулы), к С-2 атому которого амидной связью присоединена вариабельная по длине ацильная цепь. Церамиды выполняют множественные функции в организме, в том числе регулируют активность ряда метаболических процессов. Длина ацильной цепи в составе индивидуального церамида определяет его биологическую активность [47]. Пул церамидов с различной длиной ацильных цепей, способных нарушать проведение сигнала инсулина, синтезируется de novo в клетках ске-

летных мышц и печени. Этому способствует избыточное поступление длинноцепочечных НЭЖК из инсулинорезистентной жировой ткани благодаря перманентно активированному липолизу в адипоцитах. Синтез церамидов протекает в четыре этапа. На третьем этапе функционирует церамидсинтаза (ЦерС), катализирующая присоединение ацила к аминогруппе сфинганина [48]. Известны шесть изоформ ЦерС (ЦерС1 — ЦерС6), которые обладают субстратной специфичностью относительно длины присоединяемых ацил-КоА. Следовательно, активация конкретных изоформ ЦерС определяет появление церамидов с индивидуальной длиной ацильной цепи [49].

В висцеральном жире лиц с избыточной массой тела, а также в жировой ткани и печени мышей с ожирением, вызванным липидной диетой, были обнаружены сходные сдвиги обмена сфинголипидов: усиление экспрессии ЦерС6 и повышенное содержание $C_{16:0}$ -церамида. Усиление экспрессии ЦерС6 позитивно коррелировало со степенью выраженности инсулинорезистентности. Нокаут гена, кодирующего ЦерС6 у мышей, сопровождался снижением тканевого содержания $C_{14:0}$ - и $C_{16:0}$ -церамидов. Эти животные оказались устойчивы к ожирению, индуцированному липидной диетой, у них с трудом развивалась инсулинорезистентность [50]. В печени мышей доминантной изоформой является ЦерС2, катализирующая синтез церамидов с очень длинной ацильной цепью: $C_{22:0}$, $C_{24:0}$ и $C_{24:1}$ -церамидов [49]. Нокаут гена, кодирующего ЦерС2, приводил к снижению содержания в печени $C_{24:0}$ и $C_{24:1}$ -церамидов без существенного влияния на содержание $C_{16:0}$ -церамида [51]. В недавней работе S. Raichur и соавт. (2019), осуществленной на мышах с нокаутом гена, кодирующего ЦерС6, была подтверждена роль $C_{16:0}$ -церамидов в патогенезе инсулинорезистентности печени, индуцированной ожирением [52]. При исследовании профиля церамидов подкожного жира тучных женщин (индекс массы тела (ИМТ) 30–40 кг/м²) с жировой дистрофией печени (14% липидов в печени) было установлено, что в ткани значимо преобладали $C_{18:0}$, $C_{18:1}$, $C_{22:0}$ и $C_{24:1}$ -церамиды по сравнению с пациентами с нормальным уровнем липидов в печени [44]. Другими авторами в абдоминальном подкожном жире лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) показано достоверное увеличение содержания церамидов: на 31% у женщин и на 34% у мужчин по сравнению с группой здоровых лиц (ИМТ < 25 кг/м²). В ткани было повышено содержание $C_{14:0}$, $C_{16:0}$ и $C_{24:0}$ -церамидов [53].

Предполагают, что церамиды могут участвовать в формировании инсулинорезистентности клеток путем ингибирования PKB, которая является центральным медиатором множественных эффектов инсулина. Во-первых, церамиды являются прямыми активаторами фосфопроteinфосфатазы 2A (PP2A) [54]. Под действием PP2A в молекуле PKB дефосфорилируются остатки Ser-473 и Thr-308, которые необходимы для стабилизации активной конформации протеинкиназы [55]. Во-вторых, церамиды активируют изоформу- ζ подсемейства атипичных PKC (aPKC ζ), которая фосфорилирует остатки Ser и Thr в составе РН-домена молекулы PKB [56]. По этой причине PKB лишается способности связываться с комплексом фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3) — PDK1 на плазматической мембране, что необходимо для перехода PKB в активное состояние [57] (рис. 1, А).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы указывают на то, что системная резистентность к инсулину, обусловленная ожирением, формируется как с помощью тканеавтономных, так и перекрестно-зависимых патогенетических механизмов. Инсулинорезистентность характеризуется уменьшением количества рецепторов и снижением активности их тирозиновой протеинкиназы, которые, по-видимому, не имеют заметной тканеспецифичности. Имеющиеся сведения позволяют полагать, что ведущую роль в формировании пониженной чувствительности клеток к инсулину играют дефекты передачи гормонального сигнала на пострецепторном, или внутриклеточном, этапе. Особенности эффектов инсулина, регулирующих метаболизм миоцитов, адипоцитов и гепатоцитов, находят свое отражение в тканеспецифичности механизмов патогенеза инсулинорезистентности.

Для жировой ткани показана активация стресс-активируемой протеинкиназы JNK, которая фосфорилирует специфические остатки серина в цитозольных доменах рецептора инсулина и молекул IRS-1. В мышечных клетках выявлена активация подсемейства pPKC θ , в результате чего происходит торможение проведения сигнала инсулина на этапе $IRS-1 \rightarrow PIP3 \rightarrow PDK1$. В отличие от скелетных мышц, в инсулинорезистентных гепатоцитах ведущую роль, по-видимому, играет преимущественная активация подсемейства pPKC ϵ , что приводит к ингибированию активности рецепторной тирозиновой протеинкиназы в результате фосфорилирования специфического остатка треонина в ее составе. Показано, что длинноцепочечные ацилцерамиды, накапливающиеся в клетках при алиментарном ожирении, способны активировать подсемейство aPKC ζ и фосфопроteinфосфатазу PP2A. Изменение активностей этих ферментов затрудняет переход в активную форму PKB — главного медиатора сигналов инсулина внутри клетки. Получены веские аргументы в пользу того, что длинноцепочечные ацилцерамиды играют одну из ключевых ролей в механизмах нарушения проведения регуляторного сигнала инсулина на внутриклеточном уровне.

Детализация знаний об особенностях молекулярных механизмов патогенеза инсулинорезистентности различных тканей позволит выявить новые потенциальные молекулярные мишени для таргетных фармакологических препаратов. Они позволят оптимизировать комплексную медикаментозную коррекцию нарушенной чувствительности тканей к инсулину и обеспечат более надежную вторичную профилактику осложнений СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств грантов: Грант Президента МД3664-2022.3 и Грант РНФ 22-25-00632.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов: Кузьменко Д.И. — разработка концепции и дизайна статьи, поиск, анализ и интерпретация данных литературы, написание статьи, составление схемы; Климентьева Т.К. — поиск, анализ и интерпретация данных литературы, существенный вклад в концепцию статьи, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Самойлова Ю.Г. — анализ и интерпретация

данных литературы, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Денисов Н.С. — поиск, анализ и интерпретация данных литературы, написание статьи; Матвеева М.В. — интерпретация данных литературы, существенный вклад в концепцию статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 364–375. [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364–375. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
2. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e142241. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI142241>
3. Sakurai Y, Kubota N, Toshimasa Y, Kadowaki T. Role of insulin resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156–4182. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>
4. Wu H, Ballantyne CHM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ Res*. 2020;126(11):1549–1564. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
5. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017;23(7):804–814. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4350>
6. Nagarajan A, Petersen MC, Nasiri AR, et al. MARCH1 regulates insulin sensitivity by controlling cell surface insulin receptor levels. *Nat Commun*. 2016;7:12639. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms12639>
7. Wali JA, Jarzebska N, Raubenheimer D, et al. Cardio-metabolic effects of high-fat diets and their underlying mechanisms — a narrative review. *Nutrients*. 2020;12(5):1505–1523. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12051505>
8. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358–2381. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
9. Кузьменко Д.И., Удинцев С.А., Климентьева Т.К., Серебров В.Ю. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину // *Биомедицинская химия*. — 2016. — Т. 62. — №1. — С. 14–21. [Kuzmenko DI, Udintsev SN, Klimentyeva TK, Serebrov VYu. Oxidative Stress in Adipose Tissue as a Primary Link in Pathogenesis of Insulin Resistance. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2016;10(3):212–219. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.1134/S1990750816030100>
10. Yang A, Mottillo EP. Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. *Biochem J*. 2020;477(5):985–1008. doi: <https://doi.org/10.1042/BCJ20190468>
11. Luong Q, Huang J, Lee KY. Deciphering white adipose tissue heterogeneity. *Biology*. 2019;8(2):23–37. doi: <https://doi.org/10.3390/biology8020023>
12. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes*. 2017;66:815–822. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-1167>
13. Søndergaard E, Espinosa De Ycaza AE, Morgan-Bathke M, Jensen MD. How to Measure Adipose Tissue Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1193–1199. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00047>
14. Bodis K, Roden M. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(11):e13017. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13017>
15. Goedeke L, Bates J, Vatner DF, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibition reverses NAFLD and hepatic insulin resistance but promotes hypertriglyceridemia in rodents. *Hepatology*. 2018;68(6):2197–2211. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30097>
16. Perry RJ, Kim T, Zhang XM, et al. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab*. 2013;18(5):740–748. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.004>
17. Cignarelli A, Genchi VA, Perrini S, et al. Insulin and insulin receptors in adipose tissue development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):759–779. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030759>
18. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, et al. Obesity-induced TNFα and IL-6 signaling: The missing link between obesity and inflammation-driven liver and colorectal cancers. *Cancers (Basel)*. 2018;11(1):24–45. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11010024>
19. Feng J, Lu Sh, Ou B, et al. The role of JNK signaling pathway in obesity-driven insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1399–1406. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S236127>
20. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, et al. The c-Jun NH₂-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. *J Biol Chem*. 2000;275(12):9047–9054. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.275.12.9047>
21. Copps KD, Hancer NJ, Opore-Ado Let al. Irs1 serine 307 promotes insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*. 2010;119:84–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.11.003>
22. Merz KE, Thurmond DC. Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake. *Compr Physiol*. 2020;10(3):785–809. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c19002926>
23. Gancheva S, Jelenik T, Álvarez-Hernández E, Roden M. Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1371–1415. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2017>
24. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, et al. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(2):471–477. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.2.8106637>
25. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;9(1):31–44. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
26. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
27. Yu C, Chen Y, Cline GW, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem*. 2002;277(52):50230–50236. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M200958200>
28. Szendroedi J, Yoshimura T, Pihlax E, et al. Role of diacylglycerol activation of PKCθ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(26):9597–9602. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1409229111>
29. Perreault L, Newsom SA, Strauss A, et al. Intracellular localization of diacylglycerols and sphingolipids influences insulin sensitivity and mitochondrial function in human skeletal muscle. *JCI Insight*. 2018;3(3):e96805. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96805>
30. Steinberg SF. Structural basis of protein kinase C isoform function. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1341–1378. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2007>
31. Dries DR, Gallegos LL, Newton AC. A single residue in the C1 domain sensitizes novel protein kinase C isoforms to cellular diacylglycerol production. *J Biol Chem*. 2007;282(2):826–830. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.C600268200>
32. Hançer NJ, Qiu W, Cherella C, et al. Insulin and metabolic stress stimulate multisite serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 and inhibit tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*. 2014;289(18):12467–12484. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.554162>
33. Wang C, Liu M, Riojas RA, et al. Protein kinase C theta (PKCθ)-dependent phosphorylation of PDK1 at Ser504 and Ser532 contributes to palmitate-induced insulin resistance. *J Biol Chem*. 2009;284(4):2038–2044. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M806336200>

34. James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(11):751-771. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00390-6>. Epub 2021 Jul 20
35. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):572-587. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.80>. Epub 2017 Jul 21
36. Søndergaard E, Nielsen S. VLDL triglyceride accumulation in skeletal muscle and adipose tissue in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(1):42-47. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000471>
37. Song Z, Yang H, Zhou L, Yang F. Glucose-Sensing Transcription Factor MondoA/ChREBP as Targets for Type 2 Diabetes: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):E5132. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205132>
38. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021;101238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238>. Epub 2021 Apr 20
39. Samuel VT, Liu Z-X, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 2004;279(31):32345-32353. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M313478200>
40. Petersen MC, Shulman GI. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(7):649-665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.04.004>
41. Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(39):16381-16385. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1113359108>
42. Petersen MC, Madiraju AK, Gassaway BM, et al. Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2016;126(11):4361-4371. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI86013>
43. Mandal N, Gramberg R, Mondal K, et al. Role of ceramides in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *J Diabetes Complications.* 2021;35(2):107734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107734>
44. Sokolowska E, Blachnio-Zabielska A. The Role of ceramides in insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:577. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00577>. eCollection 2019
45. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В. Церамиды: фокус на ожирение // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 307-315. [Dyleva YA, Gruzdeva OV, Belik EV. Ceramides: focus on obesity. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):307-315. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12565>
46. Bielawski J, Pierce JS, Snider J, et al. Sphingolipid analysis by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010;688:46-59. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6741-1_3
47. Garić D, De Sanctis JB, Shah J, et al. Biochemistry of very-long-chain and long-chain ceramides in cystic fibrosis and other diseases: The importance of side chain. *Prog Lipid Res.* 2019;74:130-144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.03.001>. Epub 2019 Mar 12
48. Hannun YA, Obeid LM. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(3):175-191. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.107>. Epub 2017 Nov 22
49. Stiban J, Tidhar R, Futerman AH. Ceramide synthases: roles in cell physiology and signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2010;688:60-71. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6741-1_4
50. Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance. *Cell Metab.* 2014;20(4):678-686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.002>
51. Raichur S, Wang ST, Chan PW, et al. CerS2 haploinsufficiency inhibits b-oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance. *Cell Metab.* 2014;20(4):687-695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.015>
52. Raichur S, Brunner B, Bielohuby M, et al. The role of C16:0 ceramide in the development of obesity and type 2 diabetes: CerS6 inhibition as a novel therapeutic approach. *Molecular Metabolism.* 2019;21:36-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.12.008>
53. Blachnio-Zabielska AU, Koutsari Ch, Tchkonja T, Jensen MD. Sphingolipid content of human adipose tissue: relationship to adiponectin and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(12):2341-2347. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.126>
54. Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Ceramide mediates insulin resistance by tumor necrosis factor- α in brown adipocytes by maintaining Akt in an inactive dephosphorylated state. *Diabetes.* 2001;50(11):2563-2571. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.11.2563>
55. Schubert KM, Scheid MP, Duronio V. Ceramide inhibits protein kinase B/Akt by promoting dephosphorylation of serine 473. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(18):13330-13335. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.275.18.13330>
56. Bourbon NA, Sandrasegarane L, Kester M. Ceramide-induced inhibition of Akt is mediated through protein kinase Czeta: implications for growth arrest. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(5):3286-3292. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110541200>
57. Hajdúch E, Turban S, Le Liepvre X, et al. Targeting of PKC ζ and PKB to caveolin-enriched microdomains represents a crucial step underpinning the disruption in PKB-directed signalling by ceramide. *Biochem. J.* 2008;410(2):369-379. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20070936>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Кузьменко Дмитрий Иванович**, д.м.н. [Dmitry I. Kuzmenko, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moskovsky Trakt street, 634050, Tomsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7060-0421>; Researcher ID: J-5531-2013; Scopus Author ID: 6603341699; eLibrary SPIN: 6190-6922; e-mail: dik51@mail.ru

Климентьева Татьяна Константиновна, к.б.н. [Tatiana K. Klimenteva, MD, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6122-9090>; Researcher ID: P-1269-2016; Scopus Author ID: 7801652730; eLibrary SPIN: 2887-2228; e-mail: klimtk@mail.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор [Iuliia G. Samoilova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; Researcher ID: S-4436-2016; Scopus Author ID: 6603015302; eLibrary SPIN: 8644-8043; e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Денисов Никита Сергеевич [Nikita S. Denisov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1025-1674>; Researcher ID: 3232002; eLibrary SPIN: 8106-3015; e-mail: denisov.ssmu@gmail.com

Матвеева Мария Владимировна д.м.н., профессор [Mariia V. Matveeva, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>; Researcher ID: J-6338-2015; Scopus ID 57191909736; eLibrary SPIN: 8106-3015; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузьменко Д.И., Климентьева Т.К., Самойлова Ю.Г., Денисов Н.С., Матвеева М.В. Особенности молекулярных механизмов патогенеза инсулинорезистентности в различных тканях при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 410-417. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12839>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuzmenko DI, Klimenteva TK, Samoilova IG, Denisov NS, Matveeva MV. Features of molecular mechanisms of insulin resistance pathogenesis in various tissues in obesity. *Obesity and metabolism*. 2022; 19(4): 410-417. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12839>

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОНКОИММУНОТЕРАПИИ

© Е.А. Пигарова*, А.С. Шутова, Л.К. Дзеранова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

За последние несколько лет иммунотерапия с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) стала эффективным средством лечения многих злокачественных новообразований. Иммунные контрольные точки также играют решающую роль в поддержании иммунологической толерантности и предотвращении аутоиммунных заболеваний. Вмешательство в этот механизм может вызвать иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ), затрагивающие множество органов в организме и нарушающие жизненно важные звенья метаболизма. Эндокринопатии являются одними из наиболее частых аутоиммунных нежелательных явлений (АИНЯ), связанных с терапией ИИКТ. Учитывая уникальную природу нежелательных явлений, вызываемых применением препаратов ИИКТ, требуется многопрофильный командный подход для эффективного ведения пациентов, минимизации осложнений, связанных с токсичностью препаратов, и полной реализации терапевтического потенциала этого метода лечения. Принимая во внимание сложность выявления неспецифических симптомов, важность последующего наблюдения и своевременного вмешательства в случае выявления токсичности, необходимы регулярный клинический и лабораторный мониторинг, информирование пациентов и врачей о вариантах эндокринологических нежелательных явлений и их лечении. Если неэндокринные иНЯ часто требуют прекращения иммунотерапии и обычно разрешаются иммуносупрессивной терапией высокими дозами глюкокортикоидов, эндокринные иНЯ обычно не требуют прекращения лечения ИИКТ и редко нуждаются в иммуносупрессивной терапии, но при этом редко регрессируют и поэтому требуют длительного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы иммунных контрольных точек; эндокринологические аутоиммунные нежелательные явления; гипопизит; надпочечниковая недостаточность; центральный несахарный диабет; тиреоидит; гипокальциемия; гипопаратиреоз; гипонатриемия; сахарный диабет; онкоиммунотерапия; ипилимумаб; ниволумаб.

CORRECTION OF ENDOCRINE COMPLICATIONS OF ONCOIMMUNOTHERAPY

© Ekaterina A. Pigarova*, Aleksandra S. Shutova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Over the years, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICI) has become an effective treatment for malignant neoplasms. However, checkpoints play a crucial role in immunological tolerance and prevention of autoimmune diseases. Interfering with this mechanism can cause immune-related adverse events (IRAEs) that affect multiple organs in the body. Endocrinopathies are among the most common IRAEs associated with ICI therapy. Given the unique nature of adverse events caused by the use of ICI drugs, a multidisciplinary team approach is required to effectively manage patients, minimize complications associated with drug toxicity, and fully realize the therapeutic potential of this treatment method. Taking into account the difficulty of detecting nonspecific symptoms, the importance of follow-up and timely intervention in case of toxicity detection, regular clinical and laboratory monitoring is necessary, as well as informing patients and doctors about the variants of endocrine adverse events and their treatment. While non-endocrine IRAEs often require discontinuation of immunotherapy and are usually resolved by immunosuppressive therapy with high doses of glucocorticoids, endocrine IRAEs usually do not need discontinuation of ICI treatment and rarely require immunosuppressive therapy, but seldomly regress and therefore demand a long-term treatment.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors; endocrine autoimmune adverse events; hypophysitis; adrenal insufficiency; central diabetes insipidus; thyroiditis; hypocalcemia; hypoparathyroidism; hyponatremia; diabetes mellitus; cancer immunotherapy; ipilimumab; nivolumab.

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько лет иммунотерапия с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) стала эффективным средством лечения многих злокачественных новообразований. Иммунные контрольные точки — это молекулы на поверхности иммунных клеток, участвующие в регуляции иммунного ответа, в то время как ИИКТ — это моноклональные антитела, направленные против определенных иммунных контрольных точек, таких как цитотоксический Т-лимфоцит ассоциирован-

ный белок 4 (CTLA-4) (препараты ипилимумаб и тремелимуаb) и рецептор запрограммированной смерти 1 (PD-1) (препараты ниволумаб, пембролизумаб и пидилизуаb) и его лиганд (PD-L1) (препараты авелумаб, атезолизумаб и дурвалумаб), что приводит к активации Т-клеток и их противоопухолевой активности. Однако иммунные контрольные точки также играют решающую роль в поддержании иммунологической толерантности и предотвращении аутоиммунных заболеваний. Вмешательство в этот механизм может вызвать аутоиммунные нежелательные явления (иНЯ), поражающие множество

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

органов в организме. Эндокринопатии являются одними из наиболее частых иНЯ, связанных с терапией ИИКТ. Нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) обычно связанное с антителами против PD-1, и аутоиммунный гипопизит (АГ), обычно связанный с терапией против CTLA-4, являются наиболее частыми эндокринными АИНЯ. Инсулинозависимый сахарный диабет (СД), гипотиреоз и надпочечниковая недостаточность (НН), вызванные ИИКТ, могут представлять опасность для жизни при несвоевременных диагностике и лечении [1, 2].

Комбинированное лечение анти-CTLA-4 и анти-PD-1 связано с самой высокой частотой и тяжестью эндокринопатий [3]. Учитывая растущее число пациентов, получающих иммунотерапию, расширение показаний, по которым назначаются данные препараты, в ближайшем будущем следует ожидать увеличения числа пациентов с эндокринными иНЯ. Кроме того, недавно были описаны новые эндокринные иНЯ, такие как первичный гипопаратиреоз, приобретенная генерализованная липодистрофия и аутоиммунный полигланулярный синдром, центральный несахарный диабет. Клиническое течение и диагностика эндокринных иНЯ зачастую отличаются от «классической» эндокринологии, в связи с чем как онкологи, так и эндокринологи должны быть знакомы с особенностями, характерными для эндокринопатий, вызванных применением препаратов ИИКТ.

В настоящем обзоре рассматриваются текущие практики, связанные с диагностикой и лечением эндокринопатий, вызванных терапией ИИКТ, с пониманием их патогенеза и клинических проявлений для улучшения исходов и результатов лечения.

ЧАСТОТА ЭНДОКРИННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИИКТ

Эндокринные иНЯ могут появляться в период от начала терапии до 3 мес после лечения и изначально казаться безвредными и связанными с лечением рака, а не с эндокринным расстройством. Согласно исследованиям, серьезные нежелательные реакции происходят в 20–30% случаев при применении некоторых лекарственных средств в виде монотерапии и более чем в 50%, когда эти препараты используются в комбинации [4].

При применении ИИКТ после аутоиммунного поражения кожи и желудочно-кишечного тракта патология эндокринной системы является одной из наиболее распространенных. Частоты различных эндокринологических иНЯ представлены на рисунке 1.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИПОФИЗА (ГИПОФИЗИТ)

Гипофизит — заболевание, характеризующееся воспалением гипофиза и последующей его дисфункцией (гипопитуитаризм), причем в некоторых случаях наблюдается увеличение, вызывающее масс-эффект (сдавление окружающих структур).

Воспаление гипофиза как первичное состояние (например, лимфоцитарный гипофизит) или вторичное по отношению к системным заболеваниям, таким как системная красная волчанка или саркоидоз, встречается очень редко. Расчетная ежегодная заболеваемость гипофизитом составляет примерно один случай на 9 млн человек [5]. Однако в последние годы наблюдается рост

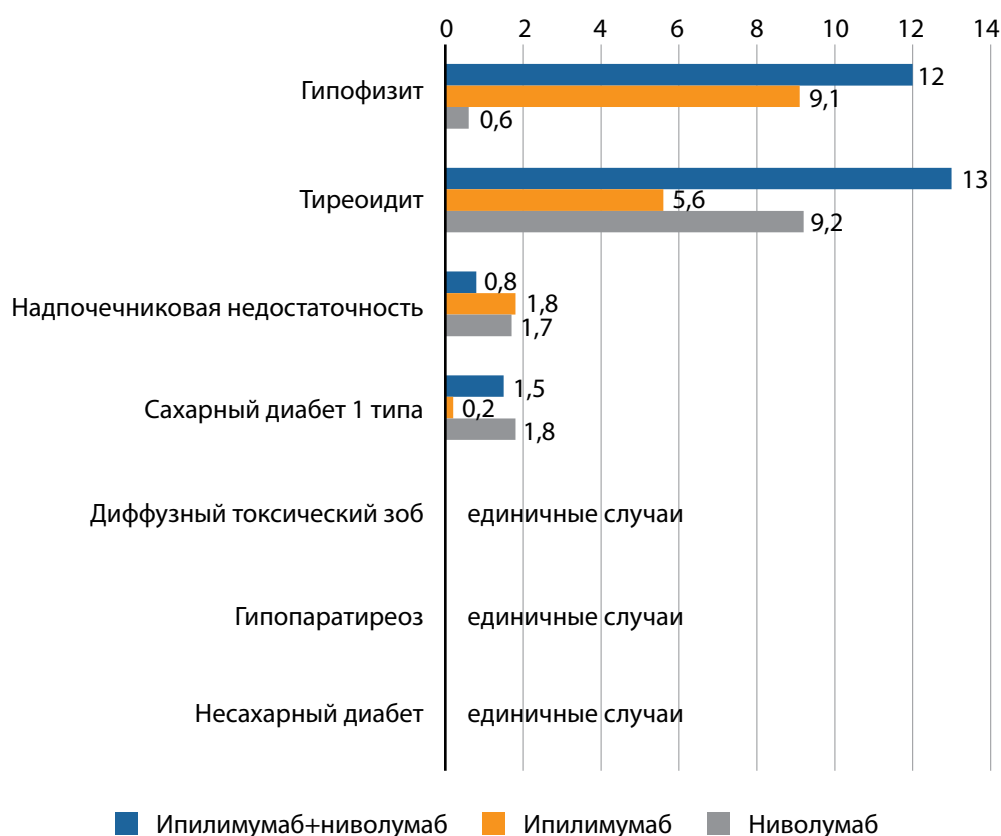


Рисунок 1. Частота аутоиммунноопосредованных нежелательных явлений при применении ингибиторов иммунных конечных точек [1].

Picture 1. The frequency of autoimmune-mediated adverse events associated with the use of immune checkpoint inhibitors.

заболеваемости гипофизитом в связи с введением и более широким использованием препаратов ИИКТ.

Гипофизит был описан как наиболее частое эндокринное иНЯ, связанное с применением ипилимумаба. Исходно сообщалось о широкой вариабельности показателя заболеваемости в исследованиях от 0 до 17%, что может быть связано с различиями в используемых диагностических критериях, изменениями в осведомленности о возможности развития гипофизита и его клинических проявлениях, различиями в частоте проведения гормональных исследований и улучшением клинического распознавания. В настоящее время рутинное гормональное тестирование позволяет диагностировать эндокринопатию даже у пациентов без симптомов [1, 6]. Согласно последним обзорам литературы и метаанализам, частота гипофизита при применении ИИКТ в значительной степени зависит от типа используемого препарата и схемы лечения [3, 7–10]. Комбинированная терапия связана с самой высокой частотой возникновения гипофизита, варьирующейся от 7,7 до 12,0%, что значительно выше, чем при монотерапии препаратами против CTLA-4 (1,8–9,1%) или анти-PD-1 (0,3–1,1%) [1, 3, 7–10].

Выявленные различия в частоте гипофизита, индуцированного антителами против CTLA-4 и антителами против PD-1 или PD-L1, могут быть объяснены функциональными различиями в процессе активации Т-клеток, а также наличием экспрессии CTLA-4 в клетках гипофиза человека, что делает их мишенями для препаратов, действующих через эти рецепторы [11]. Тем не менее патофизиологические механизмы до конца не изучены. Помимо применяемого препарата других факторов, предрасполагающих к развитию гипофизита, не выявлено. Несмотря на то что некоторые исследования показали положительную связь между дозой ипилимумаба и частотой гипофизита, более детальный анализ показал, что эндокринные иНЯ в целом не зависят от дозы [12].

У пациентов, получавших ипилимумаб или комбинированную терапию, медиана времени начала АГ была значительно короче (9,3 vs 12,5 недель, соответственно), чем у пациентов, получавших антитела к PD1 (25,8 неделя) [13]. В большинстве случаев гипофизит, индуцированный ипилимумабом, развивался после третьей инфузии препарата, в то время как дебют гипофизита, вызванного анти-PD-1/PD-L1, можно было ожидать через несколько месяцев после начала лечения [13, 14].

Клинические проявления гипофизита, как правило, относительно неспецифические и могут прогрессировать незаметно, что затрудняет его диагностику. Наиболее частые симптомы гипофизита включают усталость, общую слабость, тошноту, потерю аппетита, непереносимость холода, соответствующие гипопитуитаризму, а также неврологические симптомы в виде головных болей, головокружения, случается спутанность сознания, нарушения полей зрения [1]. Симптомы гипопитуитаризма можно не заметить или отнести к основному неопластическому заболеванию. Ранняя диагностика и правильное лечение чрезвычайно важны, учитывая, что болезнь может прогрессировать до потенциально опасного для жизни состояния, в основном из-за вторичной надпочечниковой недостаточности (НН).

Результаты гормональных исследований, указывающие на гипопитуитаризм, имеют решающее значение для

диагностики заболевания. У большинства пациентов, особенно получавших ипилимумаб, наблюдался множественный дефицит гормонов, обычно выражающийся в потере секреции кортикотропина, тиреотропина и гонадотропина, реже — изолированный дефицит гормона передней доли гипофиза [1, 15]. Изолированная кортикотрофная недостаточность (дефицит адренокортикотропного гормона (АКТГ)) является наиболее частой дисфункцией и в большинстве случаев необратима. Гиперпролактинемия или гипопролактинемия наблюдались много реже, в то время как поражение задней доли гипофиза было очень редким, и описано лишь несколькими клиническими случаями несахарного диабета [1, 16–18] или синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) [19] после лечения препаратами ИИКТ. Недавно были описаны два случая индуцированной ИИКТ транзиторной адренокортикотропной гормональной (АКТГ) гиперкортизолемии с или без клинических признаков синдрома Иценко–Кушинга с последующим развитием вторичной НН вследствие гипофизита [20, 21].

Принимая во внимание высокий риск развития гипофизита у пациентов, получающих ИИКТ, при не специфичности клинической картины рекомендуется проводить скрининг на эндокринопатию до начала лечения с последующим регулярным мониторингом (рис. 2), предпочтительно при каждой инфузии в течение не менее 6 мес, а также с более редкими интервалами после 6 мес [1, 22]. Гормональное тестирование должно включать электролиты, тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный Т4 (св.Т4), а также уровни кортизола рано утром. У пациентов с низким уровнем кортизола в ранние утренние часы (≤ 100 ммоль/л) следует исследовать уровень АКТГ в плазме крови для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм НН. Определение уровней тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у мужчин, ФСГ у женщин в постменопаузе, а также эстрадиола, ЛГ и ФСГ у женщин в пременопаузе с нерегулярными менструациями также может быть полезным для характеристики гипопитуитаризма, но имеет ограниченное значение для дальнейшего назначения гормонального лечения. **Следует обязательно отслеживать предыдущее или текущее лечение глюкокортикостероидными препаратами, которые могут существенно снизить концентрации кортизола и АКТГ.** На рисунке 2 представлен предлагаемый алгоритм скрининга и диагностики эндокринных нарушений при лечении ИИКТ.

При подозрении на гипофизит и/или выявление гипопитуитаризма необходимо обязательно провести МРТ головного мозга/гипофиза. Во время острой фазы гипофизита МРТ часто указывает на увеличение гипофиза. Инциденталомы гипофиза широко распространены в популяции (до 20% по данным аутопсий), поэтому должны быть включены в возможный дифференциальный диагноз (табл. 1) [1, 23]. Примерно одна треть пациентов могут не иметь изменений на МРТ, особенно у тех, кто получал лечение препаратами анти-PD-1/анти-PD-L1 [24], а в некоторых случаях увеличение гипофиза предшествует выявлению гипопитуитаризма. МРТ головного мозга также важна для исключения метастазов в головной мозг или гипофиз, абсцесса или апоплексии гипофиза. Метастазы в гипофиз более склонны к развитию в задней

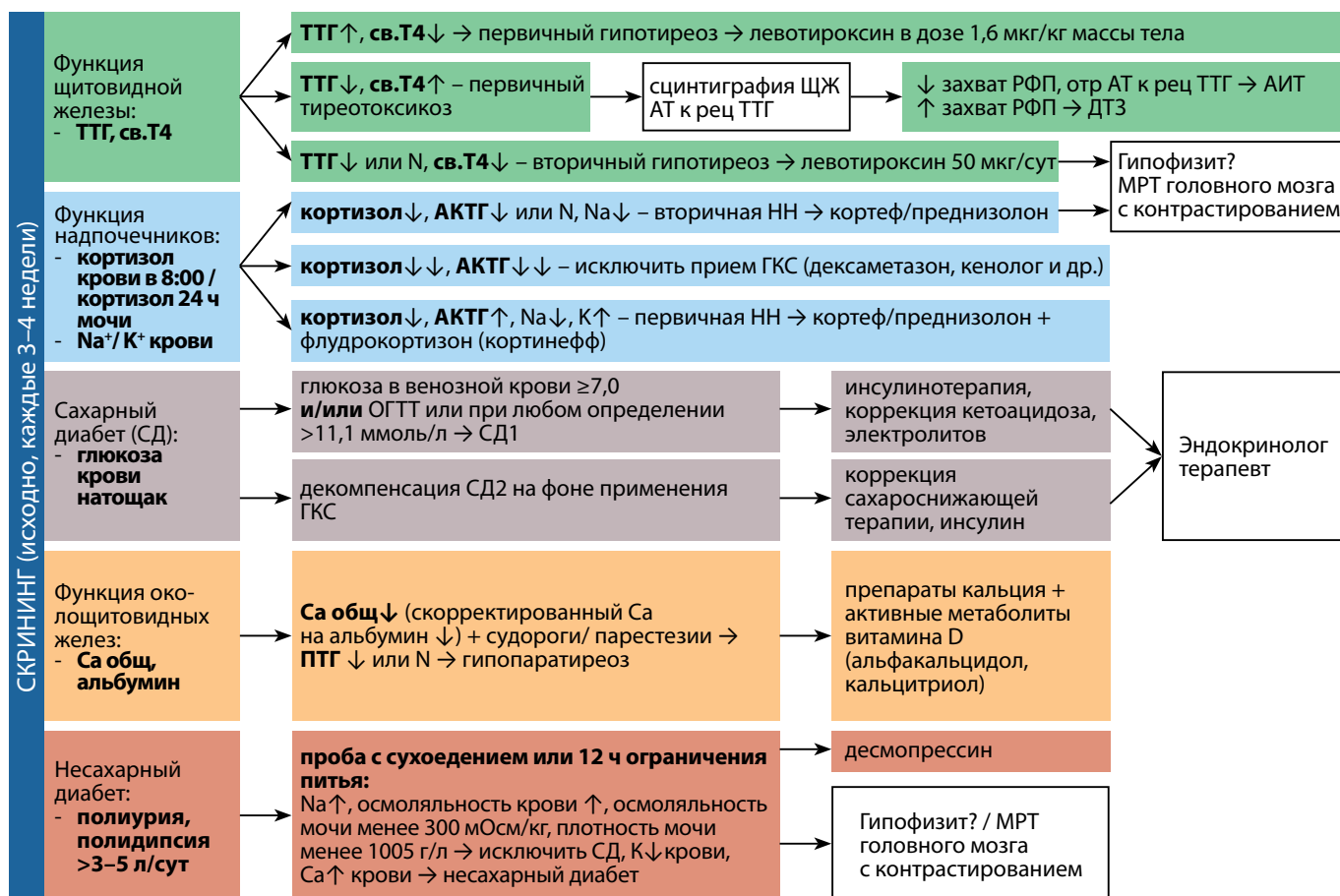


Рисунок 2. Алгоритм скрининга, диагностики и лечения эндокринопатий при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

Picture 2. The algorithm of screening, diagnosis and treatment of endocrine pathology during immune checkpoint inhibitors therapy.

доле, часто вызывая несахарный диабет, который крайне редко встречается при применении ИИКТ. Подтверждение диагноза гипофизита посредством гистологического исследования нейрохирургической биопсии не показано, если нет серьезных подозрений на другие патологии гипофиза, такие как метастатический процесс [25]. Последующая МРТ гипофиза рекомендуется через 3 мес пациентам с увеличением гипофиза во время первичного обследования [22].

В большинстве случаев гипофизит приводит к стойкому гипопитуитаризму независимо от попыток лечения высокими дозами глюкокортикостероидных препаратов. Все же нередко отмечается восстановление тиреотроф-

ной (от 6% до 64%) или гонадотрофной (от 12% до 57%) функций гипофиза [22, 23]. Учитывая, что высокие дозы глюкокортикостероидов, применяемые для купирования аутоиммунной реакции против гипофиза не устраняют гипопитуитаризм, они рекомендуются только некоторым пациентам, имеющим выраженный цефалгический синдром и нарушения зрения из-за увеличения гипофиза и сдавления перекреста зрительных нервов. Могут также применяться для купирования острой НН. У большинства пациентов достаточно длительной терапии коротко действующими глюкокортикостероидными препаратами (гидрокортизон, преднизолон) в замещающих дозах [24, 25].

Таблица 1. МРТ-отличия гипофизита от макроаденомы гипофиза

Table 1. MRI differences between hypophysitis and pituitary macroadenoma

Критерии	Гипофизит	Макроаденома
Асимметрия объемного образования	Нет	Да
Гомогенный сигнал до контрастирования	Да	Нет
Нет изменений дна турецкого седла	Да	Нет
Супраселлярное распространение	Да	Да
Утолщение ножки гипофиза	Да	Нет
Отклонение ножки гипофиза в сторону	Нет	Да
Гомогенное усиление при контрастировании	Да	Нет
Потеря гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза (при его вовлечении в патологический процесс)	Часто	Редко

Лечение вторичной НН должно проводиться в первую очередь относительно других проявлений гипопитуитаризма. Начало лечения зависит от тяжести клинических проявлений. Так, при симптомах острой вторичной НН (табл. 2), даже если она еще лабораторно не доказана, следует безотлагательно болюсно ввести 100 мг гидрокортизона в/в или в/м с последующим введением 50 мг гидрокортизона каждые 6–8 ч или 200 мг в виде 24-часовой непрерывной инфузии. Если диагноз вторичной НН еще лабораторно не установлен, перед введением гидрокортизона необходимо взять кровь на кортизол (сыворотка) и АКТГ (плазма). Вторичная НН может также сопровождаться электролитными нарушениями, чаще всего гипонатриемией вследствие СНСАДГ, но при таких клинических проявлениях, как рвота и понос, могут присоединяться гипонатриемия вследствие абсолютного дефицита натрия и гипокалиемия [1, 25, 26]. Значительное улучшение состояния обычно наблюдается в течение первых 6–8 ч после инъекции гидрокортизона, после 1-х суток терапии лечение продолжается в замещающей дозе 15–25 мг в сутки. Наравне с гидрокортизоном возможно применение эквивалентных доз преднизолона 30 мг в виде болюсного введения и 3,75–7,5 мг преднизолона для заместительной терапии. Когда уровень кортизола перед лечением выше 400 нмоль/л, дефицит кортизола может быть исключен и лечение глюкокортикоидами прекращено.

Лечение дефицита ТТГ менее срочно, и его следует начинать, когда уровни св.Т4 ниже нижней границы референсного интервала, но только после того, как будет проведена заместительная терапия НН, чтобы избежать аддисонического криза (табл. 2). Назначение левотироксина следует начинать с низкой дозы левотироксина 50 мкг в сутки, а у пациентов с ишемической болезнью сердца 25 мкг в сутки, затем при необходимости корректировать дозу в зависимости от достижения целевого уровня св.Т4. Целевой уровень св.Т4 должен находиться в средней и верхней половине референсного диапазона для этого гормона, а кровь должна исследоваться натощак до утреннего приема левотироксина.

Дефицит гонадотропинов можно скорректировать, если уровень тестостерона или регулярный менструальный цикл не восстановились через 3 мес и нет противопоказаний к назначению препаратов половых стероидов. В редких случаях возникновение несахарного диабета может потребовать назначения синтетического аналога эндогенного гормона — десмопрессина, доза которого подбирается как минимальная для коррекции синдрома полиурии-полидипсии. Измерение уровня гормона роста и ИФР-1 не требуется, поскольку его заместительная терапия противопоказана пациентам с активным онкологическим заболеванием. Однако их определение в крови возможно для оценки восстановления функции гипофиза и самочувствия пациента.

Иммунотерапия должна быть приостановлена во время симптоматического увеличения гипофиза вследствие гипофизита (неврологические или зрительные нарушения), но может быть продолжена при наличии только проявлений гипопитуитаризма после стабилизации пациента назначением заместительной гормональной терапии [27].

Исследования показывают, что иНЯ в целом связаны с лучшим клиническим ответом на терапию ИИКТ

и что развитие гипофизита положительно предсказывало выживаемость у пациентов, получавших препараты данной группы [28]. Есть также опасения, что иммуносупрессивный эффект высоких доз (не заместительных!) глюкокортикостероидных препаратов может отрицательно повлиять на противоопухолевую эффективность ИИКТ [29], хотя исходно такие данные не выявлялись. Помимо потенциального снижения эффективности проводимой противоопухолевой терапии, глюкокортикостероиды в высоких дозах 1–2 мг на кг массы тела всегда следует использовать с большой осторожностью, чтобы снизить вероятность краткосрочных и долгосрочных осложнений.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ИОНЯ в отношении щитовидной железы включают гипотиреоз и тиреотоксикоз, преимущественно связанные с аутоиммунным (или деструктивным) тиреоидитом и крайне редко с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Щитовидная железа наиболее часто поражается при лечении препаратами ИИКТ. При применении препаратов ингибиторов CTLA-4 различные виды дисфункции наблюдались примерно у 7% пациентов, при применении ингибиторов PD-1 и PD-L1 — у 19% пациентов и у 28% (в некоторых исследованиях до 50%) пациентов, получавших комбинированную терапию ипилимумабом и ниволумабом [10, 25, 30].

Деструктивный тиреоидит имеет сходный патогенез с высокораспространенным в популяции хроническим аутоиммунным тиреоидитом и может проявляться как исходным гипотиреозом, так и двухфазным течением с первой тиреотоксической фазой, через несколько недель переходящей в гипотиреоз. Как показывают исследования, риск тиреотоксикоза значительно выше при лечении препаратами ингибиторами PD-1, чем PD-L1, а ниволумаб проявляет более низкий риск гипертиреоза, чем пембролизумаб [3, 10]. Более низкая зарегистрированная частота тиреотоксикоза по сравнению с гипотиреозом частично может быть результатом недооценки легких и бессимптомных случаев этого нарушения, которые не могут быть диагностированы без рутинного лабораторного мониторинга. Отличительной особенностью деструктивного тиреоидита при применении ИИКТ является его более острое течение и выраженный тиреотоксикоз, что, видимо, связано с интенсивностью стимулированной аутоиммунной атаки.

Реальную частоту диффузного токсического зоба можно охарактеризовать как крайне редкую (серия клинических случаев), но, как показывает анализ, клинических исследований и отдельных случаев, некоторые сообщения могут быть гипердиагностикой при тиреотоксической фазе тиреоидита [2]. Как показывает клиническая практика, использование с дифференциально-диагностической целью анализа крови на антитела к рецептору ТТГ имеет ограничения, поскольку они менее специфичны.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы с применением доплерографии также помогает в дифференцировке вариантов тиреотоксикоза. При деструктивном тиреоидите вследствие применения препаратов ИИКТ на УЗИ наблюдались диффузное увеличение

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунных заболеваний и их особенности при применении ИИКТ

Table 2. Clinical and laboratory manifestations of autoimmune diseases and their features during immune checkpoint inhibitors therapy

Заболевание/ осложнение	Симптомы/ Клинический диагноз	Диагностика/Клинические проявления	Лечение
Гипофизит	Неврологические проявления — головная боль, нарушение полей зрения	MPT головного мозга с контрастированием Определение полей зрения (периметрия)	Остановить введение ИИКТ Метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут
	Гормональные проявления — нарушение секреции гормонов гипофиза с последующей гипофункцией периферических желез		
	Вторичный гипокортицизм (вторичная надпочечниковая недостаточность)	1) Кортизол крови до 9:00: - менее 100 нмоль/л подтверждает гипокортицизм - 100–400 нмоль/л (нужна оценка клиники) - более 400 нмоль/л (исключает гипокортицизм)	Гидрокортизон 10–15 мг утром и 5–10 мг в 16:00–17:00 или Кортизона ацетат по 25 мг утром и 12,5 мг в 16:00–17:00 или Преднизолон 5 мг утром и 2,5 мг в 18:00 или Метилпреднизолон 4 мг утром и 2 мг в 18:00
		2) АКТГ крови не повышен относительно референсных значений (дифференциальная диагностика с первичной формой надпочечниковой недостаточности)	NB! При ОРВИ, отравлениях и стрессах необходимо повышение доз глюкокортикостероидов в 2–3 раза на период выраженных клинических проявлений. При невозможности приема таблетированных форм переход на парентеральное введение препаратов: гидрокортизона ацетат 100 мг 3 раза или преднизолон 30 мг 3 раза в сутки.
		NB! Применение экзогенных глюкокортикоидов (преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона) приводит к подавлению АКТГ и снижению кортизола в крови в связи с наличием обратной отрицательной регуляторной связи на уровнях гипоталамуса и гипофиза	
		Вторичный гипотиреоз	
		Вторичный гипогонадизм	
Гипофизит	Гиперпролактинемия вследствие масс-эффекта гипофизита	Повышение общего пролактина крови, повышение мономерного пролактина в крови относительно их референсных значений	Препараты каберголина в начальной дозе 0,25 мг 2 раза в неделю на ночь. Цель лечения — поддержание нормальных уровней пролактина в крови
	СТГ-недостаточность	Скрининг не показан 1) ИФР-1 крови ниже референсных значений 2) СТГ на фоне стимуляционных проб (с кломифеном, с инсулином) менее 10 нг/мл	Лечение не показано
	Центральный несахарный диабет	Подозрением является появление жажды и полиурии более 3000 мл в сутки, относительная плотность мочи менее 1005 г/л, осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг, без повышения глюкозы в крови или моче Диагностика 1) В одновременно взятых анализах крови и мочи или при пробе с сухоядением: осмоляльность крови более 295 мОсм/кг и/или натрий крови более 146 ммоль/л при осмоляльности мочи менее 300 мОсм/кг 2) Повышение осмоляльности мочи и исчезновение жалоб на полиурию и полидипсию на фоне приема десмопрессина	Десмопрессин: - в таблетках подъязычных МЕЛТ по 60 мкг 2–3 раза в сутки - в таблетках пероральных по 0,1 мг 2–3 раза в сутки NB! Для каждой конкретной формы препарата подбирается минимальная дозировка, позволяющая контролировать избыточную жажду и полиурию

Окончание табл. 2

Заболевание/ осложнение	Симптомы/ Клинический диагноз	Диагностика/Клинические проявления	Лечение
Тиреоидит	Первичный гипертиреоз (тиреотоксикоз) — первая, но не обязательная, фаза тиреоидита	ТТГ крови низкий Свободный Т4 и свободный Т3 крови высокие	Симптоматическая терапия неселективными бета-блокаторами (пропранолол 10–40 мг 3 раза в сутки)
	Первичный гипотиреоз — вторая, фаза тиреоидита	ТТГ крови высокий Свободный Т4 и свободный Т3 крови низкие или низко-нормальные	L-тироксин в средней дозе 1,6 мкг на кг массы тела утром натощак за 30–40 мин до еды Цель — нормальные уровни ТТГ
Адреналит	Первичная надпочечниковая недостаточность	АКТГ крови высокий Кортизол крови — низкий или низко-нормальный Свободный кортизол в суточной моче низкий NB! Применение экзогенных глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон) приводит к подавлению АКТГ и снижению кортизола в крови в связи с наличием обратной отрицательной регуляторной связи на уровнях гипоталамуса и гипофиза	Назначение глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Глюкокортикоиды: начало терапии по одной из схем с дальнейшей коррекцией доз препаратов по самочувствию: Гидрокортизон — по 15 мг утром, 10 мг в обед, 5 мг вечером Кортизона ацетат — по 25 мг утром, 12,5 мг в обед, 5 мг вечером Преднизолон — по 5 мг утром и 2,5 мг вечером Минералокортикоиды: Флудрокортизон 0,05–0,01 мг утром натощак. Контроль дозы по стабильности АД, отсутствию/наличию электролитных нарушений
	Аддисонический криз (острая надпочечниковая недостаточность)	В случае подозрения на острую надпочечниковую недостаточность, лечение должно быть проведено незамедлительно в виду жизнеугрожающего характера данного гормонального дефицита До введения могут быть взяты анализы крови на АКТГ и кортизола.	Препарат выбора: гидрокортизон (Солу-Кортеф) в/в (предпочтительнее), в/м, п/к 100 мг каждые 6–8 ч Можно заменить: Преднизолон по 25–30 мг каждые 8 ч
Аутоиммунное поражение островков Лангерганса	Сахарный диабет	Повышение глюкозы венозной крови более 7,0 ммоль/л натощак и/или более 11,1 ммоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы или в любое время тестирования NB! Определение гликированного гемоглобина для скрининга на сахарный диабет НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ, т.к. при быстропрогрессирующем течении возможны ложноотрицательные случаи	Инсулинотерапия, инфузионная терапия при наличии кетоацидоза, электролитных нарушений
Аутоиммунное поражение вазопрессин-секретирующих клеток гипоталамуса	Центральный несахарный диабет	Подозрением является повышение жажды и полиурии более 3000 мл в сутки, относительная плотность мочи менее 1005 г/л, осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг, при отсутствии сахарного диабета Диагностика 1) В одновременно взятых анализах крови и мочи или при пробе с сухоядением: осмоляльность крови более 295 мОсм/кг и/или натрий крови более 146 ммоль/л при осмоляльности мочи менее 300 мОсм/кг 2) Повышение осмоляльности мочи и исчезновение жалоб на полиурию и полидипсию на фоне приема десмопрессина	Десмопрессин: - в таблетках подъязычных МЕЛТ по 60 мкг 2–3 раза в сутки - в таблетках пероральных по 0,1 мг 2–3 раза в сутки NB! Для каждой конкретной формы препарата подбирается минимальная дозировка, позволяющая контролировать избыточную жажду и полиурию
Аутоиммунное поражение околотитовидных желез	Гипопаратиреоз	Подозрение: подергивание и судороги в мышцах, онемение в области губ и кистей рук Кальций общий крови (или кальций общий, скорректированный на альбумин) — низкий Паратгормон — низкий или низко-нормальный при сниженном кальции крови	При наличии судорог: в/в струйно — 40 мл 10% раствора кальция глюконата, дополнение в/в капельным введением 60 мл 10% раствора кальция глюконата, разведенным 150 мл физиологического раствора Далее (или при отсутствии судорожного синдрома) медикаментозная терапия: Кальций (элементарный кальций) 1000–3000 мг + альфакальцидол (или кальцитриол) 0,5–3,5 мкг в сутки NB! Необходимо ориентироваться на дозу элементарного кальция (кальция без сопутствующей соли), поскольку 500 мг элементарного кальция = 1250 мг кальция карбоната = ок. 2500 мг кальция цитрата = 5500 мг кальция глюконата

щитовидной железы, снижение внутреннего кровотока и низкая внутренняя экзогенность. Напротив, диффузный токсический зоб характеризуется повышенным кровотоком при ультразвуковой доплерографии [22].

Как метод дифференциальной диагностики деструктивного тиреоидита и диффузного токсического зоба может применяться также скintiграфия щитовидной железы с технецием (Tc^{99}). В отличие от деструктивного тиреоидита или токсического узлового зоба при диффузном токсическом зобе, ожидается высокое диффузное гомогенное поглощение радиофармпрепарата щитовидной железой. Но введение препаратов, содержащих высокие дозы йода, таких как рентгеноконтрастные препараты для компьютерной томографии, в течение предшествующих 4 нед, может снижать ее информативность [1, 22].

Чаще всего осложнения со стороны щитовидной железы имеют легкую или умеренную степень выраженности — степень 1 или 2, согласно версии 5.0 шкалы токсичности CTCv5. Осложнения 3-й или 4-й степени встречаются редко, чаще при развитии тиреотоксикоза (до 1,3%) [3, 31].

Точные механизмы повреждения щитовидной железы при онкоиммунотерапии еще не до конца ясны. Отсутствует пока ответ на вопрос, вызывает ли присутствие аутоантител к щитовидной железе (к тиреоидной пероксидазе или тиреоглобулину) или ее дисфункцию, так как это происходит при аутоиммунном тиреоидите, или они возникают вторично, в результате иммунологического ответа на тиреоидные антигены, высвобождаемые во время деструктивного тиреоидита [32]. Исследовательские работы показывают, что наличие этих антител до начала лечения препаратами ИИКТ повышает риск манифестного заболевания щитовидной железы или более тяжелого гипотиреоза [32]. Таким образом, титр антител к щитовидной железе может быть использован для выявления пациентов из группы высокого риска тиреоидной патологии, но, с другой стороны, многие пациенты с тиреоидитом, индуцированным ИИКТ, не имели антитиреоидных антител, что может указывать на патогенез, отличный от классического аутоиммунного тиреоидита [33, 34]. Индуцированное препаратами ИИКТ повреждение щитовидной железы чаще встречается среди женщин и более молодых пациентов, что согласуется с показателями заболеваемости, наблюдаемыми в общей популяции, но не зависит от дозы препарата и типа опухоли основного диагноза [25].

Гистологическое исследование щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите вне лечения ИИКТ показывает лимфоцитарную инфильтрацию В-клетками и цитотоксическими Т-клетками. Подобное исследование железы после развития деструктивного тиреоидита вследствие онкоиммунотерапии проведено только у крайне небольшого числа пациентов.

PD-1, экспрессируемый Т-, В-лимфоцитами и NK-клетками, при связывании с ингибитором вызывает пролиферацию этих клеток. Именно поэтому риск поражения щитовидной железы выше, чем при применении ингибиторов CTLA-4, которые вызывают только пролиферацию Т-лимфоцитов [25].

Ретроспективный анализ клинических исследований ипилимумаба показал, что первичный гипотиреоз развивался от 5 мес до 3 лет после начала лечения [35],

при этом начало дисфункции щитовидной железы у пациентов, получающих антитела к PD-1, происходит уже через 3 нед после начала лечения и до 10 мес после окончания терапии, а среднее время до начала лечения в среднем составляет порядка 6 нед [32, 36]. Время до появления тиреотоксикоза в большинстве случаев составляет до 3 нед, особенно при комбинированной терапии. Гипотиреоз, как правило, развивается позже — через 9 нед [37]. Это наблюдение соответствует естественному течению тиреоидита. Клиническая картина является результатом первоначального выброса гормонов щитовидной железы из-за деструктивного тиреоидита и последующего необратимого повреждения тиреоцитов, приводящего к гипотиреозу. Хотя тиреотоксикоз часто протекает бессимптомно, у некоторых пациентов он может вызывать тахикардию, сердцебиение, аритмии сердца, тремор, непереносимость тепла, потоотделение, утомляемость и потерю веса, которые обычно проходят спонтанно или прогрессируют до явного гипотиреоза через 4–6 нед. Длительный и тяжелый тиреотоксикоз наблюдался редко, но имеются сообщения о случаях тиреоидного шторма, связанного с препаратами онкоиммунотерапии [38]. Наиболее частыми симптомами гипотиреоза являются усталость, запор, непереносимость холода, отеки и увеличение веса. Гипотиреоз в большинстве случаев остается постоянным, требуя длительного заместительного лечения левотироксином [1].

Для диагностики форм нарушения функции щитовидной железы (табл. 2) важно проведение лабораторного мониторинга уровней ТТГ и тиреоидных гормонов, что обусловлено неспецифическими и нередко субклиническими проявлениями, особенно на начальных стадиях. Как правило, нет необходимости контролировать в крови оба тиреоидных гормона (св.Т4 и св.Т3), достаточно определения св.Т4. Необходимость дополнительного исследования св.Т3 возникает только в случае отклонения уровня ТТГ при нормальном уровне св.Т4. Одновременная оценка концентраций ТТГ и св.Т4 позволяет дифференцировать тиреотоксикоз (низкий уровень ТТГ, высокий уровень св.Т4) от центрального гипотиреоза (низкий или нормальный ТТГ с низким уровнем св.Т4). В последнем случае должен быть заподозрен гипофизит с последующей немедленной оценкой гипофизарно-надпочечниковой оси, проведением МРТ головного мозга.

В случаях легких, транзиторных и бессимптомных вариантов дисфункции щитовидной железы, таких как субклинический гипотиреоз с уровнем ТТГ ниже 10 мМЕ/л и нормальным уровнем св.Т4, может потребоваться только наблюдение с повторным тестированием. Однако инициация лечения в случаях первичного гипотиреоза показана, когда уровень ТТГ составляет 5–10 мМЕ/л при наличии клинических проявлений гипотиреоза. Лечение левотироксином можно начинать с полной расчетной замещающей дозы 1,6 мкг/кг массы тела, но у пожилых пациентов или пациентов с наличием кардиальной патологии рациональна инициация терапии с невысоких доз 25–50 мкг/сут с последующим повышением в зависимости от переносимости. Слегка повышенный уровень ТТГ (5–10 мМЕ/л) обычно можно заменить низкими дозами левотироксина (25–50 мкг/день). Первоначальная доза должна корректироваться в соответствии с уровнем ТТГ

в сыворотке каждые 4–6 нед в начале и каждые 3 мес в дальнейшем.

При вторичном гипотиреозе лечение обычно начинают с дозы 50 мкг левотироксина в сутки с контролем уровня св.Т4 в крови, взятой до утреннего приема препарата, через 1–3 нед и сопоставлением его уровней с целевыми (14–18 пмоль/л). У пациентов с сердечно-сосудистой патологией инициация терапии левотироксином проводится также с меньших доз.

Перед началом приема левотироксина следует исключить надпочечниковую недостаточность, чтобы не допустить потенциально возможного провоцирования аддисонического криза (острой НН).

Попытки постепенной отмены левотироксина могут быть предприняты в конце лечения препаратами ИИКТ, особенно если наблюдается подавление уровня ТТГ у пациентов с первичным гипотиреозом при стабильной дозе левотироксина, с продолжением клинического мониторинга и мониторинга ТТГ и св.Т4 каждые 4–6 нед.

Симптоматический тиреотоксикоз, как правило, лечат с помощью бета-блокаторов, что обеспечивает снижение влияния тиреоидных гормонов на симпатическую нервную систему. Препаратом выбора является неселективный бета-блокатор пропранолол. Однако высокие дозы глюкокортикоидов могут быть показаны в тяжелых случаях тиреотоксикоза, вызванного тиреотоксическим кризом. Назначение антигипертиреозных препаратов, таких как метимазол (тиамазол) или пропилтиоурацил, следует рассматривать только в редких случаях гипертиреоза вследствие диффузного токсического зоба, учитывая, что эти препараты не эффективны при деструктивном тиреоидите [33, 56]. Радиоактивный йод можно использовать у отдельных пациентов с диффузным токсическим зобом, например, у тех, кто не переносит лечение пероральными препаратами.

Заболевания щитовидной железы, вызванные препаратами ИИКТ, не являются противопоказанием для начала или продолжения иммунотерапии рака. Однако пациентам с тяжелым гипотиреозом или тиреотоксикозом следует воздержаться от иммунотерапии до улучшения их общего состояния и лабораторных результатов при соответствующей эндокринной терапии [22].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД, связанный с ИИКТ, определяется как впервые развившийся инсулинозависимый СД после лечения злокачественного новообразования. Наличие ранее существовавшего СД 2 типа (СД2), имеющего другой патогенез, не исключает развития СД, индуцированного ИИКТ.

Распространенность СД, связанного с ИИКТ, может быть охарактеризована как редкая, но заболевание представляет собой потенциально опасное для жизни осложнение терапии. Первые сообщения о СД были опубликованы в 2015 г. [39]. Недавнее исследование показало, что среди 1444 пациентов, получавших препараты ИИКТ в течение 6 лет, у 1,4% развились инсулинозависимый СД, впервые выявленный, или необъяснимая декомпенсация СД2. Примечательно, что среди 1163 пациентов, получавших ингибиторы PD-1, у 1,8% появился СД,

связанный с ИИКТ, тогда как ни у одного из 281 пациента, получавшего ингибитор CTLA-4 ипилимумаб, СД не развивался [40].

Роль ИИКТ в патофизиологии СД 1 типа (СД1) была исследована как на животных моделях, так и на человеке. У мышей инсулинозависимый СД развивается после блокады PD-1 или PD-L1, но не PD-L2 [41]. Было показано, что островки поджелудочной железы у мышей в небольших количествах экспрессируют PD-L1, и эта экспрессия резко повышается при воспалительном повреждении островков [41, 42].

У людей полиморфизм генов *CTLA-4* и *PD-1* коррелирует с повышенной предрасположенностью к различным аутоиммунным заболеваниям, включая СД1 [42, 43].

Вовлеченность в патогенез «классического» СД1 также изучалась для CTLA-4 и PD-1/PD-L1 в этой группе пациентов [44]. Эти наблюдения предполагают, что дисбаланс между активированными и находящимися в состоянии покоя Т-клетками может способствовать развитию активации аутоиммунитета посредством механизма, аналогичного таковому при ингибировании PD-1. Регуляторные Т-лимфоциты экспрессируют рецепторы CTLA-4 и PD-1, что, как предполагается, играет важную роль в активации и подавлении периферической иммунной толерантности [45].

Генетическая предрасположенность может способствовать развитию СД, индуцированного ИИКТ, так же, как и СД1. Но факторы, предрасполагающие к развитию СД, индуцированного ИИКТ, полностью не идентифицированы. Аллели HLA класса II в области бр21 составляют до 30–50% генетического риска СД1. Но подтверждена возможная вовлеченность более 40 генов, не относящихся к HLA. К ним относятся инсулин, *PTPN22*, *CTLA4*, *IL2RA*, *IFIH1* и другие недавно открытые локусы [46].

Сроки возникновения СД, индуцированного ИИКТ, колеблются от нескольких недель до более чем года после начала иммунотерапии, в среднем составляют 4,5 цикла лечения [47]. По своим клиническим характеристикам он имеет много общего с аутоиммунным СД1. Пациенты с СД, индуцированным ИИКТ, были старше на момент постановки диагноза по сравнению с пациентами с СД1 (средний возраст порядка 60 лет), 60% из них составляли мужчины, что, вероятно, отражает демографические характеристики пациентов, которым назначали препараты ИИКТ. В большинстве случаев клиническая картина была сопоставима с тяжелым течением СД, сопровождалась симптомами гипергликемии (полиурия, полидипсия и потеря массы тела) и/или диабетического кетоацидоза (ДКА) (тошнота, рвота, боли в животе, гипервентиляция, летаргия или кома). При этом ДКА имел место в 66,7–71% зарегистрированных случаев с высокой средней гликемией — 31 ммоль/л (диапазон 11,6–67,3) и достаточно низким для такого уровня сахара крови гликированным гемоглобином — 7,6% (диапазон 5,4–11,4%) [48].

Очень часто СД, индуцированный ИИКТ, протекает как фульминантный, при котором присутствуют все три составляющих: быстрое возникновение ДКА (~7 дней) после появления симптомов гипергликемии, уровень глюкозы в плазме $\geq 15,4$ ммоль/л и $HbA_{1c} < 8,5\%$, уровень С-пептида в сыворотке натощак $< 0,3$ нг/мл. Низкие или неопределяемые уровни С-пептида обнаружены в 84–89% случаев впервые возникшего СД,

индуцированного ИИКТ, и у пациентов с уже существующим СД2, у которых наблюдалось необъяснимое ухудшение гликемии [48]. Антитела к островковым клеткам Лангерганса, секретирующим инсулин, которые являются прогностическим и диагностическим маркером СД1, часто не выявляются при фульминантном СД, но были обнаружены в половине сообщений о СД, индуцированном ИИКТ [49]. Различием также является повышение уровня ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови, наблюдаемое у 98% больных с фульминантным СД, но редко встречалось у пациентов с СД, вызванным ИИКТ [49].

Учитывая возможность быстрого повышения уровня глюкозы в крови и стремительного прогрессирования ДКА, пациенты, получающие препараты ИИКТ, должны быть проинформированы о возможности развития СД и осведомлены о симптомах гипергликемии и ДКА, чтобы они или члены их семей могли немедленно связаться с лечащими врачами, как только появятся эти симптомы. Также рекомендуется регулярный мониторинг глюкозы крови перед каждым циклом лечения. При появлении симптомов гипергликемии необходимо определить уровень глюкозы крови и при его повышении исключить наличие ДКА определением кетонов в сыворотке крови или моче, оценить газы венозной крови. Диагностические критерии СД представлены в таблице 2. Измерение С-пептида в крови или моче может быть полезным для оценки выработки эндогенного инсулина. Соответственно, низкие уровни С-пептида должны вызывать повышенное подозрение на СД, индуцированный ИИКТ. Наличие ранее существовавшего СД2, которое часто встречается в этом возрастном диапазоне, не исключает развития СД, вызванного ИИКТ. Наличие островковых аутоантител не является абсолютным требованием для диагностики и лечения СД, индуцированного ИИКТ, поскольку они обнаруживаются у ~50% пациентов. При ухудшении углеводного обмена не вследствие применения глюкокортикоидных препаратов у пациентов с СД2 необходимо проанализировать HbA1c и аутоантитела поджелудочной железы (особенно GAD65) для подтверждения диагноза СД, индуцированного ИИКТ.

Учитывая высокие уровни гликемии и распространенность ДКА в дебюте заболевания, ряду пациентов часто требуется госпитализация для подбора инсулинотерапии, обучения введению инсулина, самоконтролю гликемии и действиям при развитии гипогликемии. При тяжелом ДКА поступление в отделение интенсивной терапии обязательно. Лечение проводится назначением короткого и длинного инсулинов по интенсифицированной схеме. При СД необходим тщательный гликемический мониторинг. Высокие дозы глюкокортикоидов как стандартное лечение неэндокринных ИИЯ не рекомендуются для лечения СД, индуцированного ИИКТ, поскольку они не восстанавливают углеводный обмен и секрецию инсулина, и наоборот, способны ухудшить гликемический контроль за счет механизмов инсулинорезистентности [50]. Развитие СД, индуцированного ИИКТ, требует приостановки онкологического лечения до достижения целевых значений гликемии и нивелирования риска ДКА. СД, связанный с ИИКТ, почти всегда приводит к длительной потребности в инсулине.

ПОВРЕЖДЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНАЛИТ)

Первичная НН — это аутоиммунное повреждение стероидогенной ткани (коры) надпочечника, характеризующееся дефицитом глюкокортикоидов и минералокортикоидов, сопровождающееся повышенным уровнем АКТГ в плазме крови.

Первичная НН — сравнительно редкое осложнение терапии ИИКТ (рис. 1). Средние сроки начала симптомов ПНН составляют 10 нед после начала терапии ИИКТ (диапазон 1,5–36 нед) [1]. Симптомы первичной НН схожи с таковыми при вторичной НН за некоторым исключением. Так, при первичной НН часто встречаются гипонатриемия и гиперкалиемия за счет дефицита минералокортикоидов, чего не наблюдается при вторичной НН. Также могут выявляться гипогликемия и гиперкальциемия. Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм недостаточности надпочечников у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих иммунотерапию, можно использовать несколько подходов.

При наличии клинического подозрения на НН рекомендуется оценка уровней АКТГ и кортизола, предпочтительнее в ранние утренние часы. Однако не следует откладывать эмпирическое лечение глюкокортикоидами у пациентов с острыми клиническими проявлениями НН. Повышенный уровень АКТГ у пациента с низким или низко-нормальным уровнем утреннего кортизола (≤ 100 нмоль/л) согласуется с диагнозом первичной НН (табл. 2). Также в качестве дополнительных тестов могут использоваться проба с инсулиновой гипогликемией, при которой выброс кортизола менее 550 нмоль/л будет соответствовать НН любой этиологии, и суточный анализ мочи на свободный кортизол. Низкий уровень альдостерона в плазме крови и повышенный уровень ренина могут быть полезными при определении дефицита минералокортикоидов, характерного для первичной НН. В настоящее время нет данных о диагностической ценности определения титра антител к 21-гидроксилазе и коре надпочечников, не ясно, играют ли они роль в патогенезе и прогнозе ПНН, индуцированной ИИКТ. Визуализация брюшной полости и забрюшинного пространства может выявить признаки адrenaлитa (двустороннее увеличение надпочечников, атрофия надпочечников, повышение захвата ^{18}F -глюкозы во время ПЭТ/КТ) [51]. КТ надпочечников поможет также провести дифференциальную диагностику адrenaлитa с двусторонними метастазами, кровоизлиянием в надпочечники или их туберкулезным поражением.

Лечение НН может быть подразделено на лечение аддисонического криза, или острых симптомов на фоне тяжелого заболевания, и лечение хронической НН, когда симптоматика не требует экстренного вмешательства. В первом случае глюкокортикоиды вводятся парентерально в начальной дозе 100 мг гидрокортизона, а затем 50 мг каждые 6 ч. В зависимости от клинического ответа этот режим можно заменить пероральным приемом 15–25 мг гидрокортизона в сутки, разделенного на 2–3 приема (30–50% дозы назначаются в ранние утренние часы). Замещение минералокортикоидов проводится флудрокортизоном в дозе 0,05–0,1 мг в сутки. Пациентам с первичной НН, индуцированной ИИКТ, требуется длительная заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами [51].

Исследователями выдвинута гипотеза о том, что повышенные уровни АКТГ и α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -МСГ), которые являются продуктом одного гена и секретируются параллельно, у пациентов с меланомой увеличивают риск рецидива или неблагоприятного течения болезни [52]. Напротив, у пациентов с меланомой с ВНН вследствие ипилимумаб индуцированного гипофизита, когда секреция АКТГ и α -МСГ снижена, выживаемость выше [13]. Предполагается, что высокие уровни АКТГ и различные изоформы МСГ могут связываться с рецепторами меланокортина, некоторые из которых (например, МС1R) сверхэкспрессируются в клетках меланомы человека. Таким образом, повышенные уровни АКТГ и продукта его расщепления α -MSH, типичные для ПНН, могут способствовать активации рецепторов и повышенной пролиферации клеток меланомы, тем не менее, эта гипотеза нуждается в дальнейшем изучении.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ (ПАРАЩИТОВИДНЫХ) ЖЕЛЕЗ

Сообщается о единичных случаях первичного гипопаратиреоза, сопровождающегося тяжелой гипокальциемией вследствие терапии ИИКТ. В частности, были опубликованы два сообщения о таких случаях у пациентов с меланомой, у которых выявлялась гипокальциемия и уровень паратиреоидного гормона был неопределяемым. Два случая были связаны с комбинированным лечением ниволумабом и ипилимумабом, а один — ниволумабом [53–55]. В последнем случае было подтверждено наличие активирующих аутоантител против кальций-чувствительного рецептора (CaSR). Во всех случаях, кроме одного, функция паращитовидных желез не восстановилась во время дальнейшего наблюдения и требовала продолжения лечения гипокальциемии препаратами кальция и активным витамином D (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая уникальную природу нежелательных явлений, вызываемых применением препаратов ИИКТ, требуется многопрофильный командный подход для эффективного ведения пациентов, минимизации осложнений, связанных с токсичностью препаратов, и полной реализации терапевтического потенциала этого метода лечения. Учитывая сложность выявления неспецифических симптомов, важность последующего наблюдения и своевременного вмешательства в случае выявления токсичности, необходимы регулярный клинический и лабораторный мониторинг, информирование пациентов и врачей о вариантах эндокринологических нежелательных явлений и их лечении. Если неэндокринные ИНЯ часто требуют прекращения иммунотерапии и обычно разрешаются иммуносупрессивной терапией высокими дозами глюкокортикоидов, эндокринные ИНЯ обычно не требуют прекращения лечения ИИКТ и редко нуждаются в иммуносупрессивной терапии, но при этом редко регрессируют и поэтому требуют длительного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Нуралиева Н.Ф., Мельниченко Г.А. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №3. — С. 49–58. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Nurallieva NF, Mel'nicchenko GA. Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases. *Obesity and metabolism*. 2018;15(3):49–58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9834>
2. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):331–339. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13063>
3. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>
4. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016;44:51–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>
5. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*. 2005;26(5):599–614. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0011>
6. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: Challenges from a new cause of a rare disease. *Oncologist*. 2012;17(4):525–535. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0404>
7. Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential immune-related adverse events associated with monotherapy and combination therapy of ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab for advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2020;10(9):91. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00091>
8. Lu J, Li L, Lan Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2019;8(18):7503–7515. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2661>
9. Xu H, Tan P, Zheng X, et al. Immune-related adverse events following administration of anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 drugs: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13(18):2215–2234. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S196316>
10. de Filette J, Andreescu C, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–156. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0843-3366>
11. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6(230):145–156. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008002>
12. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13(1):211. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0455-8>

13. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):211-219. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0238>
14. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1361-1375. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4075>
15. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: Immune checkpoint inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):R107-R118. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0169>
16. Juszcak A, Gupta A, Karavitaki N, et al. Mechanisms in endocrinology: Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0167>
17. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):365-369. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01905>
18. Deligiorgi M V, Siasos G, Vergadis C, Trafalis DT. Central diabetes insipidus related to anti-programmed cell-death 1 protein active immunotherapy. *Int Immunopharmacol*. 2020;(83):106427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106427>
19. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, et al. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol*. 2012;29(1):374-377. doi: <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9794-7>
20. Lupu J, Pages C, Laly P, et al. Transient pituitary ACTH-dependent Cushing syndrome caused by an immune checkpoint inhibitor combination. *Melanoma Res*. 2017;27(6):649-652. doi: <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000405>
21. Sekizaki T, Kameda H, Oba C, et al. Nivolumab-induced hypophysitis causing secondary adrenal insufficiency after transient ACTH elevation. *Endocr J*. 2019;66(10):937-941. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0076>
22. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr Connect*. 2020;9(10):R207-R228. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0342>
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., и др. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 57-68. [Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, et al. Pituitary incidentalomas: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):57-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561357-68>
24. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, et al. Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD-1/PD-L1 blockade: insights from four cases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2019;2019(3):57-68. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0102>
25. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016;21(7):804-816. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>
26. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Дедов И.И. Национальный опрос врачей по гипо-и гипернатриемии в условиях реальной клинической практики // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №2. — С. 60-68. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AY, Dedov II. National survey of doctors on hypo- and hypernatremia in the context of real clinical practice. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):60-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10249>
27. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1-G7. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>
28. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(2):479-485. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2805-3>
29. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124(18):3706-3714. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.31629>
30. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):614-620. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13297>
31. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017;(58):70-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>
32. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2770-2780. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00448>
33. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216954. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216954>
34. Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, et al. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune checkpoint inhibitors. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1443-1450. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01058-x>
35. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):371-381. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0499>
36. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4431-4439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2300>
37. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(12):1133-1140. doi: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0208>
38. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep*. 2016;5(12):bcr2016214603. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214603>
39. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(6):765-767. doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1689-1>
40. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):997-1004. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2873-x>
41. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The Programmed Death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in Nonobese Diabetic (NOD) Mice. *J Exp Med*. 2003;198(1):63-69. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20022125>
42. Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur J Immunol*. 2003;33(10):2706-2716. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200324228>
43. Kavvoura FK, Ioannidis JPA. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwi165>
44. Tsutsumi Y, Jie X, Ihara K, et al. Phenotypic and genetic analyses of T-cell-mediated immunoregulation in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(10):1145-1150. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01951.x>
45. Spence A, Tang Q. Restoring regulatory T Cells in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(11):110. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0807-6>
46. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem*. 2011;57(2):176-185. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148221>
47. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig*. 2016;7(6):915-918. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12531>
48. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000591. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2018-000591>

49. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the committee of the Japan diabetes society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Investig.* 2012;3(6):536-539. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12024>
50. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Northfield Il).* 2019;19(5):396-398. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0284>
51. Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev.* 2019;40(1):17-65. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>
52. Harsch IA. Hypothesis: does adrenalitis caused by immune checkpoint-inhibitors put melanoma patients at an elevated risk for recurrence? *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):166. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0651-8>
53. Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, Yeung S-CJ. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med.* 2017;35(7):1039.e5-1039.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.048>
54. Trinh B, Sanchez GO, Herzig P, Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0528-x>
55. Piranavan P, Li Y, Brown E, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):550-556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01151>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Шутова Александра Сергеевна, аспирант [Aleksandra S. Shutova, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Шутова А.С. Коррекция эндокринных осложнений онкоиммунотерапии // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 418-430. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12828>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Dzeranova LK, Shutova AS. Correction of endocrine complications of oncoimmunotherapy. *Obesity and metabolism.* 2022; 19(4): 418-430 doi: <https://doi.org/10.14341/omet12828>

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

© А.В. Балашова*, Д.В. Мамлеева, Л.В. Мачехина, Е.Н. Дудинская

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Антипсихотические препараты (АП) являются основой лечения многих психических заболеваний, включая шизофрению, биполярное аффективное расстройство, неврологические заболевания, сопровождающиеся бредом и галлюцинациями, и даже депрессию с выраженными психотическими симптомами. Метаболические нарушения, такие как прибавка массы тела, нарушения углеводного и липидного обменов, относятся к одним из наиболее частых побочных эффектов антипсихотической терапии. Ввиду исходно более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с психиатрической нозологией развитие метаболических побочных эффектов на фоне основной терапии представляет собой серьезную клиническую проблему, требующую решения. Кроме того, увеличение массы тела, ассоциированное с приемом АП, нередко приводит к дистрессу и отказу от основной терапии, что, в свою очередь, становится причиной рецидивов и повторных госпитализаций.

Среди возможных опций рассматриваются: изменение образа жизни, коррекция подобранного лечения, назначение дополнительных лекарственных средств и их комбинация. Модификация образа жизни относится к терапии первой линии и должна, когда это осуществимо, дополнять другие опции. В то же время пациентам, получающим АП, бывает крайне тяжело придерживаться рекомендаций, касающихся питания и режима физической активности. Замена АП на препарат, в меньшей степени влияющий на метаболический профиль, не всегда осуществима и эффективна в достаточной степени. Среди препаратов, назначаемых при увеличении массы тела, ассоциированном с приемом АП, метформин представляется наиболее хорошо изученным, безопасным и эффективным средством. В качестве альтернативных фармакологических вмешательств упоминаются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и тиазолидиндионы, однако клинические данные об их эффективности и безопасности в данной когорте пациентов крайне ограничены. Дислипидемия на фоне приема АП может развиваться как самостоятельный побочный эффект даже без увеличения массы тела; наиболее эффективный способ лечения, как и в общей популяции, — назначение статинов. Однако при совместном назначении статинов и АП существенно повышается риск нежелательных реакций, таких как миалгии, миопатии, повышение активности креатинкиназы, что обусловлено конкуренцией препаратов за систему цитохромов.

В проблеме метаболических побочных эффектов антипсихотической терапии остается множество открытых вопросов, заслуживающих дальнейшего изучения: какие шкалы использовать для стратификации сердечно-сосудистого риска и решения вопроса о назначении гиполипидемической терапии у пациентов, получающих АП; возможно ли профилактическое назначение метформина для предотвращения увеличения массы тела, и если да, то как выбрать пациентов, которым такая терапия может быть показана; наконец, необходимы клинические исследования для оценки эффективности и безопасности других классов сахароснижающих и гиполипидемических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотические препараты; метаболические нарушения; увеличение массы тела; дислипидемия; метформин; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа; гиполипидемическая терапия.

METABOLIC ADVERSE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS: THE STATE OF THE PROBLEM AND MANAGEMENT OPTIONS

© Anastasia V. Balashova*, Diana V. Mamleeva, Liubov V. Machekhina, Ekaterina N. Dudinskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Antipsychotic drugs are widely used for many psychiatric disorders, such as schizophrenia, bipolar affective disorder, delusions and hallucinations due to neurological disorders, depression with severe psychotic symptoms. Metabolic disorders including weight gain, dyslipidemia and hyperglycemia are one of the most common side effects of antipsychotic therapy. Psychiatric patients have higher risk of cardiovascular disease, so that the development of metabolic side effects is an important clinical problem that should be solved. Antipsychotic-induced weight gain may cause distress that leads to antipsychotics withdraw and repeated hospitalizations.

Lifestyle changes, correction of the antipsychotic treatment, additional medications and their combination are the possible solutions of antipsychotic metabolic side effects. Lifestyle modification is a first-line therapy that should complement other options, when it is feasible. At the same time, it can be extremely difficult for patients receiving antipsychotic to adhere dietary and physical activity recommendations. Replacing an antipsychotic with a milder drug is not always possible and may not be enough effective. Metformin seems to be the most well-studied, safe and effective agent that is prescribed to deal with antipsychotic-induced weight gain and associated metabolic disorders. Glucagon-like peptide type 1 receptor agonists and

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



thiazolidinediones are mentioned as alternative medications, but clinical data on their efficacy and safety in this patient group are extremely limited. Dyslipidemia can develop as an independent antipsychotic side effect even without an increase in body weight. The most effective treatment, as in the general population, is statin therapy. However, the joint appointment of statins and antipsychotic significantly increases the risk of adverse reactions, such as myalgia, myopathy, increased creatine kinase levels, due to the competition of drugs for the cytochrome system.

It is still unknown what scales should be used for cardiovascular risk stratification in patients taking antipsychotic and whether it is possible to use metformin to prevent antipsychotic-induced weight gain, and if so, how to select patients for whom such therapy can be indicated. Finally, more clinical trials are needed to evaluate the efficacy and safety of other classes of hypoglycemic and lipid-lowering drugs in patients on antipsychotics.

KEYWORDS: antipsychotics; antipsychotic-induced weight gain; dyslipidemia; metformin; glucagon-like peptide type 1 receptor agonists; lipid-lowering therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Первым антипсихотическим препаратом (АП) считается хлорпромазин, который был применен в психиатрической практике в 1950–1952 гг. [1]. Данное открытие можно считать революционным для мировой психофармакологии, так как появилась возможность лечения многих психических заболеваний как в стационарных условиях, так и амбулаторно. За более чем полувековую историю этот класс препаратов значительно расширился, разделен на два поколения, а также продемонстрировал ряд побочных эффектов, в том числе метаболических, которые ставят перед практической медициной новые вопросы, которые достаточно широко освещены в зарубежной литературе. Среди русскоязычных источников нам удалось найти единственный обзор давностью не более 5 лет [2], в котором достаточно подробно освещены механизмы развития метаболических осложнений, и, несмотря на то что вопрос возможности их коррекции активно изучается российскими учеными, результаты их работ представлены преимущественно публикациями по результатам исследований. Накопленные за последние годы данные требуют обобщения для удобства ознакомления с ними практикующими врачами, что обуславливает актуальность данной обзорной статьи.

АП являются основой лечения многих психических заболеваний, которыми, по статистике ВОЗ, страдает каждый восьмой человек в мире, а в РФ, по данным на 2021 г., — 3,8 млн человек. Данный класс препаратов используется как для лечения симптомов острого психоза, так и для поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов в долгосрочной перспективе [3]; некоторые пациенты получают эти препараты годами.

АП широко применяются при таких состояниях, как шизофрения (24 млн человек в мире по данным ВОЗ), шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, бредовое расстройство, синдром Туретта, послеродовой психоз [4, 5]. Реже АП используются в качестве дополнительного препарата для лечения депрессии с выраженными психотическими симптомами [4, 6, 7]. В редких случаях АП могут применяться для купирования бреда и галлюцинаций в рамках основного неврологического заболевания (цереброваскулярных нарушений, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, эпилепсии и др.), когда основное лечение не привело к улучшению возникшей психической симптоматики у пациента [4]. Кроме того, эти препараты назначаются off-label лицам с пограничным расстройством личности, обсессивно-компульсивным расстройством, нервной

анорексией, бессонницей и деменцией, включая болезнь Альцгеймера [8].

Выделяют два основных класса АП: I поколения (АПП, они же «типичные», или «классические», антипсихотики) и II поколения (АПВ, они же «атипичные» антипсихотики). Также существует химическая классификация АП, практическое применение которой, однако, ограничено: клинические эффекты одной или близких групп значительно различаются. АПП включают в себя алифатические (хлорпромазин), пиперазиновые (флуфеназин, трифлуоперазин) и пиперидиновые (тиоридазин) производные фенотиазина, производные тioxантена (хлорпротиксен, флупентиксол) и производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол). В 1990-х гг. появился первый атипичный АП клозапин [3, 9]. На сегодняшний день атипичные АП включают производные дибензодиазепина (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин), бициклические производные (рисперидон и его активный метаболит палиперидон), замещенные бензамиды (сульпирид, амисульприд) и производные пиперазина (зипрасидон).

С точки зрения развития побочных эффектов отдельного внимания заслуживают нейрхимические классификации, в которых нейрорептики разделяются на группы на основании соотношения их аффинитета к различным типам рецепторов [10]. Все АП обладают антагонизмом к D₂-дофаминовым рецепторам, благодаря чему и развивается основное терапевтическое действие: уменьшение продуктивной симптоматики психических заболеваний. Практически все АП являются антагонистами α1-адренорецепторов. У многих АП, в первую очередь II поколения, наблюдается тропность к серотониновым (5-HT) рецепторам, что потенциально объясняет их эффективность в отношении замедления развития негативной симптоматики. Антагонизм к 5HT_{2A}-рецепторам обладают рисперидон, палиперидон, перфеназин, оланзапин, флуфеназин, кветиапин, клозапин, зипрасидон, хлорпромазин, хлорпротиксен. Тропность к 5HT_{2C}-рецепторам отмечена у рисперидона, палиперидона, сертиндола, оланзапина, хлорпромазина, кветиапина, клозапина. Кроме того, некоторые представители АПВ обладают тропностью к другим рецепторам центральной нервной системы (ЦНС): гистаминовым H₁, α2-адренергическим, холинергическим, GABA-ергическим, глутаминовым и каннабиноидным рецепторам [9, 11]. Отдельно стоит выделить сульпирид и амисульприд, которые обладают парциальным агонизмом к D2-дофаминовым рецепторам.

В последние годы выделяют АП III поколения, которые по своему механизму являются частичными агонистами дофаминовых рецепторов. III поколение представлено

следующими препаратами: арипипразолом, карипразин, брекспипразолом [12, 13]. Механизм действия арипипразола связывают с D2-парциальным агонизмом. Карипразин обладает уникальным рецепторным профилем: частичный агонист D2-рецепторов, в этом отношении близок к арипипразолу, однако имеет максимальное сродство к D₃-рецепторам, а также служит частичным агонистом серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов, антагонистом 5HT_{2B}- и 5HT_{2A}-рецепторов и гистаминовых H₁-рецепторов [12]. Брекспипразол является частичным агонистом рецепторов серотонина 5-гидрокситриптамина 1A и дофамина D2 и антагонистом серотонина 5-гидрокситриптамина 2A [13].

Среди побочных эффектов АП упоминаются: экстрапирамидные расстройства, седация, судорожный синдром, удлинение интервала Q–T, ортостатическая гипотензия, нейтропения/агранулоцитоз, гиперпролактинемия и метаболические нарушения [14].

Метаболические побочные эффекты антипсихотической терапии

С одной стороны, появление АВП позволило расширить терапевтические возможности больных шизофренией и снизить риск развития экстрапирамидных побочных эффектов. С другой — представления об их абсолютном превосходстве над АПП не получили научного подтверждения. Считается, что разница в эффективности между отдельными АП небольшая, в то время как основные различия между классами кроются в профиле побочных эффектов [15]. Метаболические побочные эффекты, такие как прибавка массы тела, нарушения углеводного и липидного обменов, характерны в большей степени для атипичных АП. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у людей с тяжелыми психическими заболеваниями (люди, страдающие шизофренией, живут в среднем на 25 лет меньше, чем общая популяция) [16], поэтому развитие метаболических нарушений как дополнитель-

ного фактора риска для них крайне нежелательно. Далее мы подробнее рассмотрим основные метаболические побочные эффекты АПП.

Увеличение массы тела

У пациентов с шизофренией и биполярным расстройством в 2,8–3,5 раза чаще, чем в общей популяции, встречается избыточная масса тела и в 1,2–1,5 раза — ожирение (в т.ч. висцеральное) [17]. По данным метаанализа, в который вошли 77 исследований с общим количеством участников более 25 тыс., практически у половины (49,4%) пациентов с шизофренией имеется избыточная масса тела [18].

Увеличение массы тела, ассоциированное с приемом АП (antipsychotic-induced weight gain, AIWG), — распространенный, но, к сожалению, часто игнорируемый побочный эффект при лечении АП обоих поколений. До 80% пациентов в течение года с момента назначения АП отмечают клинически значимую прибавку массы тела на 7% и более. Предполагается, что у AIWG есть плато, но сроки его наступления на сегодняшний день не определены, т.е. у некоторых пациентов, получающих препараты десятилетиями, можно ожидать увеличение массы тела на протяжении нескольких лет терапии [19]. Так, в российском исследовании масса тела у длительно болеющих (5 лет и более) пациенток была значимо выше, чем у недавно заболевших (менее 5 лет) [20].

По ряду причин для данной категории пациентов AIWG следует расценивать как крайне нежелательный побочный эффект. AIWG способствует развитию метаболических нарушений (дислипидемии и нарушениям углеводного обмена), которые, в свою очередь, повышают сердечно-сосудистые риски [21]. В механизме возникновения AIWG играют роль усиление аппетита, изменение пищевых пристрастий в пользу более калорийной пищи, снижение чувствительности к инсулину, подавление липолиза, снижение физической активности, гиперпролактинемия (ГП) (рис. 1) [22].



Рисунок 1. Механизмы развития метаболических побочных эффектов антипсихотической терапии.

Figure 1. Mechanisms of antipsychotics metabolic side effects.

Таблица 1. Спектр побочных метаболических эффектов антипсихотических препаратов (адаптировано из [12])

Table 1. Adverse metabolic effects of antipsychotic drugs (adapted from [12])

Препарат	Увеличение массы тела	Сахарный диабет	Дислипидемия	Гиперпролактинемия
Амисульприд	0/+	0/+	+	+++
Арипипразол	0/+	0/+	0/+	0
Хлорпромазин	+++	+++	+++	+
Клозапин	+++	+++	++	+
Галоперидол	+	0/+	0/+	++
Лурасидон	0/+	0/+	0/+	+
Оланзапин	+++	+++	+++	+
Палиперидон	++	+	+	+++
Перфеназин	++	+	+	++
Кветиапин	++	++	++	0
Рisperидон	++	+	+	+++
Сертиндол	++	+	+	+
Зипразидон	0/+	0/+	0/+	+

Хотя многое в механизме формирования AIWG остается неясным, считается, что ключевую роль играет тропность отдельных АП к серотониновым 5-HT_{2C}-рецепторам [23, 24], что объясняет различия в рисках развития метаболических нарушений между отдельными представителями АП (табл. 1): наиболее часто к AIWG приводит прием клозапина и оланзапина [18]. Предполагается, что клозапин и оланзапин способны оказывать прямое действие на нейроны гипоталамуса, содержащие нейропептид Y, который влияет на уровень лептина в контроле пищевого поведения [23]. Наиболее нейтральным эффектом в отношении массы тела обладают арипипразол, лурасидон, зипразидон и кветиапин [21, 23].

Среди факторов, потенциально ассоциированных с AIWG, упоминаются женский пол, исходно более низкий индекс массы тела, молодой возраст, назначение терапии по поводу первого психотического эпизода, хороший ответ на терапию с точки зрения основной симптоматики [8]. Кроме того, не исключается наличие генетических (полиморфизм генов меланокортинового рецептора типа 4 (*MC4R*), рецептора серотонина типа 2C (*5HT_{2C}*) и 2A (*5-HT(2A)*)), лептина (*LEP*), нейропептида Y (*NPY*) и каннабиноидного рецептора типа 1 (*CNR1*), мускаринового (*M3*) и адренергических рецепторов) и фармакокинетических факторов (полиморфизмы генов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*), объясняющих межиндивидуальную вариабельность в отношении риска развития метаболических побочных эффектов [23].

Не менее важной проблемой для пациентов может стать дистресс, который развивается на фоне увеличения массы тела, т.к. он может приводить к снижению приверженности к антипсихотической терапии. Увеличение массы тела — одна из самых частых причин отказа от терапии, который, в свою очередь, может приводить к рецидиву психического заболевания, повторным госпитализациям и ухудшению долгосрочного прогноза.

Дислипидемия

В исследованиях было показано, что у пациентов с шизофренией отмечается генетическая предрасположенность к дислипидемии [25]. При этом нарушение липидного обмена следует рассматривать не только как следствие увеличения массы тела, но и как самостоятельный неблагоприятный эффект антипсихотической терапии [8, 17]. Дислипидемия может быть следствием избыточного употребления пищи, богатой жирами, на фоне изменения вкусовых предпочтений. Кроме того, АП индуцируют резистентность к инсулину с последующим увеличением синтеза жирных кислот и триглицеридов в печени и влияют на биосинтез холестерина и его отдельных фракций [25].

От 25 до 69% людей с шизофренией и от 23 до 38% людей с биполярным аффективным расстройством имеют некоторую степень дислипидемии [26]. Среди АП наиболее часто повышение уровня холестерина (за счет уровня триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) характерно для оланзапина, клозапина и кветиапина. А вот применение арипипразола, рisperидона и зипрасидона ассоциировано с наименьшим риском неблагоприятного воздействия на показатели липидного спектра [17, 27, 28].

Нарушения углеводного обмена

Большой метаанализ, включавший данные о 438 тыс. человек с тяжелыми психическими заболеваниями, показал, что распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) увеличивалась с 2,9% до начала лечения до 11,3% на фоне терапии [29]. Как и дислипидемия, нарушения углеводного обмена на фоне терапии АП могут развиваться независимо от прибавки массы тела. На примере оланзапина было показано, что АП могут усиливать глюконеогенез в печени за счет активации гипоталамической АМФ-активируемой протеинкиназы, повышать уровень глюкагона и лептина, подавлять высвобождение инсулина из β-клеток, снижать уровень адипонектина и тем самым индуцировать инсулинорезистентность [3, 25, 30].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что клозапин и оланзапин с наибольшей вероятностью вызывают предиабетические нарушения углеводного обмена, СД2 и метаболический синдром по сравнению с другими АВП, такими как рисперидон и кветиапин. В меньшей степени нарушения углеводного обмена вызывают амисульприд, арипипразол и zipрасидон [31].

Гиперпролактинемия

ГП — одно из наиболее часто встречающихся осложнений приема как АПП, так и АВП. Частота ГП у пациентов, получающих АП, значительно различается, по данным разных источников, но может достигать 40–70% (чаще развивается у женщин) [32, 33]. Механизм возникновения ГП заключается в блокаде D2-рецепторов мембраны лактотрофов в тубероинфундибулярной системе гипоталамуса [34]. Чаще всего ГП развивается на фоне приема следующих АП: амисульприд, сульпирид, рисперидон, галоперидол [35, 36]. Несмотря на то что ГП относится к эндокринным, а не метаболическим осложнениям, она может стать первопричиной ряда метаболических изменений. Для ГП характерно развитие смешанной дислипидемии (повышение уровней триглицеридов, ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности) [37]. Кроме того, у пациентов с ГП описано изменение пищевого поведения, которое может приводить к увеличению массы тела; также не исключается и прямое влияние пролактина на жировую ткань (усиление дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, замещение бурой жировой ткани белой) [38, 39]. В ряде случаев ГП может приводить к гиперпролактинемическому гипогонадизму (дефициту эстрогенов у женщин и тестостерона у мужчин), что, в свою очередь, усугубляет метаболические нарушения и повышает сердечно-сосудистые риски [40].

Пути коррекции побочных эффектов

Учитывая масштаб и серьезность проблемы, логично встает вопрос об оптимальной тактике, позволяющей скорректировать AIWG и другие метаболические эффекты антипсихотической терапии. Среди возможных решений рассматриваются коррекция подобранного лечения, изменения образа жизни и назначение дополнительных лекарственных средств (рис. 2).

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни для людей с метаболическими нарушениями, ориентированная на коррекцию рациона питания и увеличение физической активности, — неотъемлемый компонент корректирующей терапии, который может выступать и как самостоятельное вмешательство, и как дополнение к медикаментозному вмешательству [3].

В небольшом рандомизированном исследовании, включавшем 200 взрослых пациентов, получающих терапию АП и имеющих избыточную массу тела, специально разработанная программа для изменения образа жизни пациентов с психическими расстройствами, подразумевающая еженедельные групповые занятия в течение года, показала свою эффективность в отношении снижения массы тела и уровня глюкозы плазмы натощак. Снижение массы тела в группе вмешательства было на 4,4 кг больше, чем в контрольной группе к 6 мес, и на 2,6 кг больше к 12 мес. Снижения массы тела $\geq 5\%$ от первоначальной смогли достичь 40% участников из группы вмешательства. Через 12 мес в основной группе шансы иметь нормальные значения глюкозы натощак были в 2,39 раза выше, чем в контрольной [41].

Основным преимуществом модификации образа жизни по сравнению с другими вмешательствами можно считать его безопасность. С другой стороны, нужно



Рисунок 2. Подходы к коррекции метаболических нарушений, развившихся на фоне антипсихотической терапии.

Figure 2. Approaches to antipsychotics metabolic side effects correction Disorders Developed on the Background of Antipsychotic Therapy.

понимать, что пациентам с психиатрическими заболеваниями бывает крайне тяжело придерживаться рекомендаций по ограничению калорийности и соблюдению режима физической активности. Существенные вмешательства в образ жизни могут быть наименее эффективными у людей с шизофренией по сравнению с другими тяжелыми психическими заболеваниями [3]. Для некоторых из них требуется индивидуальная адаптация этих рекомендаций в связи с наличием определенных симптомов или когнитивных нарушений [42]. Но даже если пациентам удастся соблюдать рекомендации, это не всегда позволяет вернуться к исходной массе тела или достичь регресса метаболических изменений.

Коррекция антипсихотической терапии

Клиническим решением по коррекции антипсихотической терапии должен предшествовать детальный анализ соотношения риска и пользы, а решение о возможности замены АП должен принимать врач-психиатр.

Исследования показали, что переход от антипсихотика с относительно высоким риском AIWG и дислипидемии на более нейтральный в отношении метаболических осложнений препарат может приводить к снижению массы тела и улучшению липидного профиля у пациентов. Стоит оговориться, что далеко не всегда замена препарата сопровождается ожидаемым эффектом, особенно в отношении массы тела [17, 43, 44]. При возникновении необходимости замены препарата рекомендуется использовать метод перекрестного титрования в качестве наиболее безопасного подхода: постепенное уменьшение дозы одного АП с добавлением другого и последующим увеличением его дозы. При снижении дозы АП необходим постоянный мониторинг состояния пациента из-за возможного развития обострения психического заболевания. Резкого прекращения приема антипсихотического препарата ради нивелирования метаболических эффектов следует избегать [43].

В то же время препараты с наиболее выраженным эффектом в отношении массы тела (клозапин, оланзапин) используются у пациентов с наиболее резистентным течением психического заболевания, следовательно, возможность произвести замену лекарственного средства отсутствует [45].

Метформин

Метформин — сахароснижающий препарат, единственный представитель класса бигуанидов, который имеет два механизма действия: подавление глюконеогенеза в печени и снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани [46]. Несмотря на то что в общей популяции метформин не рассматривается как препарат выбора для коррекции избытка массы тела и назначается только в случае подтверждения нарушений углеводного обмена, именно ему посвящены большинство исследований по медикаментозной коррекции AIWG и даже отдельные работы по коррекции дислипидемии. Один из важных аспектов, определяющих ценность метформина в лечении пациентов, получающих АП, — отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P450 и, следовательно, минимальные фармакокинетические лекарственные взаимодействия.

По данным метаанализа (12 исследований; 743 пациента с AIWG, получавших метформин или плацебо), метформин показал свою эффективность в отношении снижения массы тела (в среднем снижение массы тела составило 3,27 кг ($p < 0,001$; 95% ДИ от $-4,66$ до $-1,89$)) и инсулинорезистентности. Правда, серьезными ограничениями метаанализа были гетерогенность пациентов и короткий период наблюдения (в среднем 12 нед) [47]. В небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценивалось влияние небольших доз метформина у пациентов с AIWG, получающих клозапин. 55 человек были рандомизированы на группы: плацебо ($n=18$), метформин 500 мг/сут ($n=18$), метформин 1 000 мг/сут ($n=19$). Снижение массы тела через 12 нед в группе получавших метформин 1000 мг/сут было расценено как статистически значимое ($p=0,03$), но было значительно меньше, чем по результатам метаанализа — 0,97 кг [48]. В небольшом открытом проспективном рандомизированном исследовании, выполненном на базе «Научного центра психического здоровья» ($n=92$, период наблюдения — 6 мес), применение метформина у женщин с AIWG позволило стабилизировать или даже уменьшить массу тела в 80% случаев. У 44% исследуемых уменьшение массы тела составило 5% и более от исходной величины. Медиана эффективной дозы метформина равнялась 2000 [1000; 2000] мг в сутки; у 14 (29%) из 49 пациенток, у которых удалось добиться снижения или стабилизации массы тела, эффект был достигнут при приеме метформина в дозе 1000 мг в сутки, у 28 (57%) из 49 — 2000 мг в сутки, у 7 (14%) из 49 — 3000 мг в сутки [28].

Тем не менее до этого года не было четких рекомендаций, в которых бы рассматривалась возможность применения метформина у пациентов с AIWG в широкой клинической практике. В связи с чем группа ирландских и британских авторов взяла на себя задачу ответить на ключевые вопросы, касающиеся возможности такой терапии, и представила следующее заключение, выполненное в соответствии с системой классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE [49]. Данные рекомендации распространяются только на пациентов в возрасте 18–65 лет.

Согласно данным рекомендациям, использование метформина при лечении AIWG может применяться как часть стратегии раннего вмешательства или для лечения уже установившейся прибавки массы тела вне зависимости от того, какой АП принимает пациент. Раннее вмешательство подразумевает назначение терапии после увеличения исходной массы тела на $\geq 7\%$ в течение 1 мес лечения АП и рассматривается как наиболее предпочтительная тактика.

Авторы рекомендуют предлагать немедикаментозные вмешательства до приема метформина, если они являются уместными и приемлемыми для пациента. В тех случаях, когда модификация образа жизни неприемлема или неуместна для пациента, рекомендуется использовать метформин в качестве альтернативного вмешательства первой линии. В случаях, когда немедикаментозные вмешательства кажутся неэффективными, также рекомендуется рассматривать метформин в качестве альтернативы. Следует отметить, что имеющиеся данные подтверждают более высокую эффективность метформина в отношении

AIWG при более раннем начале лечения, что важно учитывать при определении сроков для оценки эффективности немедикаментозных вмешательств.

Рекомендации по началу и титровании дозы сходны с таковыми при назначении метформина по поводу СД в общей популяции. Перед началом лечения необходимо оценить исходную функцию почек. Начинать прием метформина рекомендуется с дозы 500 мг два раза в день во время еды, затем дозу следует увеличивать с шагом 500 мг каждые 1–2 нед. В качестве целевой дозы метформина авторы рекомендуют 2000 мг/сут, оговариваясь, что целевая доза должна учитывать индивидуальную переносимость и доказательства эффективности вмешательства.

Цели лечения должны устанавливаться в индивидуальном порядке и согласовываться с пациентом. Если метформин используется как часть стратегии раннего вмешательства, целью лечения следует рассматривать наступление плато AIWG. На фоне терапии можно ожидать регресса массы тела до значений, которые были у пациента на момент начала приема АП. В тех случаях, когда метформин используется для снижения массы тела у пациентов с установленным AIWG, целью лечения является потеря массы тела $\geq 5\%$ в течение 6 мес терапии. Если цели лечения достигнуты через 6 мес, рекомендуется продолжать прием метформина. Если установленные цели лечения не были достигнуты через 6 мес терапии метформином, рекомендуется пересмотреть лечение, убедиться в том, что пациент соблюдает предписание, по возможности увеличить дозу препарата до оптимальной — 2000 мг/сут. Если лечение было максимально оптимизировано, но цели лечения не достигнуты — лечение следует прекратить, как и в случае если пациент нарушает.

Врачам-клиницистам следует регулярно оценивать приверженность и переносимость пациентами как АП, так и метформина. Побочные эффекты метформина со стороны желудочно-кишечного тракта зависят от дозы и могут быть устранены за счет снижения дозы и/или более медленного титрования дозы. Риск лактат-ацидоза на фоне приема метформина крайне мал, однако с целью минимизации рисков следует отказаться от применения метформина в определенных группах пациентов, в том числе у лиц, злоупотребляющих алкоголем, или у тех, кто принимает лекарственные средства, с потенцирующим эффектом в отношении лактат-ацидоза. На фоне терапии следует ежегодно контролировать функцию почек: метформин противопоказан пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации $\text{pСКФ} < 30$ мл/мин, если на фоне лечения pСКФ снижается < 60 мл/мин, следует скорректировать дозу препарата. У лиц с повышенным риском почечной недостаточности (в пожилом возрасте или при наличии хронических заболеваний почек) функцию почек следует измерять каждые 3–6 мес. Также рекомендуется периодически проводить мониторинг уровня витамина B_{12} , особенно при наличии признаков мегалобластной анемии.

Интересно, что по результатам метаанализа 12 исследований с участием 1215 пациентов с шизофренией (592 в группе метформина и 623 в группе плацебо), метформин значительно превосходил плацебо в отношении снижения общего уровня холестерина и триглицери-

дов, но не ЛПНП [50]. Тем не менее вопрос о возможности и рациональности назначения метформина пациентам с дислипидемией без AIWG и нарушений углеводного обмена остается открытым.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы — еще один класс сахароснижающих препаратов, относящийся к инсулиносенситайзерам, т.е. повышающих чувствительность тканей к инсулину. На первый взгляд, применение тиазолидиндионов выглядят заманчивой опцией, ведь инсулинорезистентность — один из ключевых патогенетических звеньев в развитии метаболических последствий антипсихотической терапии. Однако в литературе описаны единичные работы, посвященные оценке эффективности тиазолидиндионов в данном контексте. На животных моделях росиглитазон показал умеренную эффективность по коррекции нарушений углеводного обмена, вызванных оланзапином [51]. В единственном рандомизированном клиническом исследовании, которое нам удалось найти, пиоглитазон улучшал показатели углеводного и липидного обменов, не влияя на массу тела, у пациентов, получавших АП для лечения шизофрении. Правда, важно оговориться, что такой эффект был отмечен только у участников из США, в то время как у пациентов из Китая пиоглитазон не показал преимуществ в отношении метаболических параметров по сравнению с плацебо [52].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — это инкретин, синтезируемый в слизистой оболочке кишечника после приема пищи. В поджелудочной железе ГПП-1 играет важную роль в метаболизме глюкозы, стимулируя секрецию инсулина и ингибируя секрецию глюкагона; этот эффект является глюкозозависимым. Помимо этого, ГПП-1 замедляет опорожнение желудка и подавляет аппетит и голод.

Агонисты рецепторов ГПП-1 (АР ГПП-1) представляют собой относительно новый класс сахароснижающих препаратов, которые помимо непосредственного влияния на углеводный обмен способствуют снижению массы тела. АР ГПП-1 широко применяются как для лечения СД 2 типа, так и ожирения [46, 53]. Более того, этот класс препаратов имеет ряд плейотропных эффектов, среди которых нейропротекторное действие [54]. Влияние на ЦНС у пациентов с психиатрическими заболеваниями представляется, с одной стороны, заманчивым, с другой — вызывает ряд опасений. Диспепсия — наиболее часто возникающий побочный эффект АР ГПП-1; выраженная тошнота — одна из наиболее частых причин отказа от терапии. Большинство препаратов из класса подразумевают инъекционный способ введения, что может стать барьером для ряда пациентов.

К сожалению, данные в отношении эффективности и безопасности АР ГПП-1 у пациентов с метаболическими нарушениями в настоящее время весьма ограничены. Нам удалось найти единственный метаанализ, включавший три исследования ($n=164$): два по экзенатиду и одно по лираглутиду. После $16,2 \pm 4,0$ нед лечения снижение массы тела было на 3,7 кг больше в группе АР ГПП-1

по сравнению с контрольной ($p < 0,001$); число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat) для достижения целевого снижения массы тела $\geq 5\%$, составило 3,8 (95% ДИ 2,6–7,2). Наибольший эффект наблюдался у пациентов, получавших клозапин или оланзапин. Также на фоне терапии статистически значимо улучшились показатели глюкозы плазмы натощак, HbA_{1c} и ЛПНП. Пол, возраст, тяжесть психоза, возникновение тошноты и любых других нежелательных лекарственных реакций не влияли на результаты. Тошнота возникала более чем у половины участников (53,6% против 27,5% в контрольной группе, $p = 0,002$) [55].

Безусловно необходимо дальнейшее изучение возможности применения АР ГПП-1 у пациентов, получающих АП, особенно учитывая появление нового представителя в классе — семаглутида, обладающего наибольшим эффектом в отношении снижения массы тела в общей популяции и имеющего более удобные способы введения: одна инъекция в неделю или таблетированная форма для ежедневного применения.

Гиполипидемическая терапия

Как уже было сказано ранее, дислипидемия может быть независимым от увеличения массы тела побочным эффектом антипсихотической терапии. До 2/3 пациентов с шизофренией имеют нарушения липидного обмена, при этом, по зарубежным данным, более 90% из них не получают терапии [44]. По данным программы «Восстановление после первого эпизода шизофрении — раннее лечение» (RAISE-ETP), исходно более половины пациентов (56,5%) имели дислипидемию и только 0,5% получали лечение [26]. Это может быть связано с тем, что при ведении таких пациентов фокус внимания специалистов смещен на психическое, а не соматическое здоровье. Также в настоящее время неясно, какие шкалы использовать для стратификации СС-риска и для решения вопроса о назначении гиполипидемической терапии.

Наиболее эффективным лечением дислипидемии у пациентов, получающих АП, как и в общей популяции, считается назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) [8], на фоне которого наблюдается значительное снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП [56]. Однако при совместном назначении статинов и АП существенно повышается риск нежелательных реакций, таких как миалгии, миопатии, повышения уровня креатинкиназы [57, 58], что обусловлено конкуренцией препаратов за систему цитохромов (CYP3A4, CYP2D6), которые участвуют в метаболизме обеих групп лекарственных средств. На метаболизм аторвастатина влияют галоперидол, кветиапин и рисперидон, симва-статин — кветиапин и рисперидон [57].

В наиболее крупном на сегодняшний день обзоре было рассмотрено 48 рандомизированных контролируемых исследований, включающих в общей сложности 3128 пациентов и изучающих 29 различных фармакологических вмешательств, авторы объединили исследования, в которых исследовались омега-3 жирные кислоты (4 работы, $n = 250$) и правастатин (1 исследование, $n = 49$) [44]. Несмотря на то что, на наш взгляд, такое объединение не вполне правомочно ввиду несопоставимости силы гиполипидемического эффекта (согласно данным крупных исследований, выполненных на общей попу-

ляции) [59], результаты все равно представляют интерес для рассмотрения, учитывая, что более 80% участников получали омега-3 жирные кислоты, которые представляются более безопасной, пусть и менее эффективной альтернативой статинам. По результатам вмешательство было связано со значительным снижением уровня общего холестерина по сравнению с плацебо, в то время как различий в уровнях триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и ЛПНП получено не было.

Безусловно, изучение возможности применения гиполипидемических препаратов заслуживает большего внимания, в частности, представляется крайне важной оценка безопасности и сердечно-сосудистых исходов в долгосрочной перспективе. Также необходимы исследования других классов гиполипидемических препаратов, например, эзетемиба, метаболизм которого не связан с системой цитохромов.

Коррекция гиперпролактинемии

Важно отметить, что бессимптомная ГП, обусловленная приемом АП, не требует вмешательства [60]. В качестве первой линии для коррекции ГП, индуцированной антипсихотической терапией, предлагается снизить дозу или при возможности отменить АП; заменить препарат на другой, в меньшей степени влияющий на уровень пролактина. В случаях, когда коррекция основной терапии не представляется возможной, в качестве альтернативного варианта рассматривается добавление к психотропной терапии арипипразола — атипичного антипсихотика, являющегося одновременно антагонистом и агонистом дофаминовых рецепторов. Брекспипразол и карипразин — новые препараты с частичным агонизмом к дофаминовым рецепторам, которые также могут снижать уровень пролактина; однако возможность их применения в качестве лечения ГП еще не изучалась [61]. Назначение агонистов дофамина, каберголина или бромокриптина считается достаточно эффективной опцией для коррекции гиперпролактинемии, но ввиду механизма действия этих препаратов может привести к ухудшению течения основного заболевания (спровоцировать развитие психоза) у ряда пациентов [61]. У пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, снижением минеральной плотности костной ткани рекомендовано рассмотреть возможность назначения заместительной гормональной терапии [60]. Также есть данные о том, что метформин может приводить к нормализации умеренно повышенного уровня пролактина [61].

Профилактика

Превентивные вмешательства для предотвращения и минимизации побочных метаболических эффектов антипсихотической терапии подразумевают [17, 62, 63]:

- оценку факторов риска до начала лечения (метаболический статус, наличие гипертензии и ССЗ; семейный анамнез по СД и ССЗ; наличие вредных привычек; характер питания и уровень физической активности);
- переоценку факторов риска и мониторинг метаболического статуса на всем протяжении лечения АП (контроль массы тела, окружности талии, артериального давления, глюкозы плазмы натощак, липидного профиля, по показаниям — пролактина);

- пациентам, сообщаящим о наличии вредных привычек (курение, злоупотребление алкогольными напитками), необходимо предлагать консультацию у специалиста для обсуждения наиболее комфортного отказа от них;
- пациенты, которым АП были назначены впервые, а также лица с исходно избыточной массой тела должны находиться под особенно тщательным наблюдением специалистов.

Правда, в отношении профилактики метаболических последствий антипсихотической терапии остается ряд открытых вопросов, в частности: возможно ли превентивное назначение метформина для профилактики AIWG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение массы тела и метаболические нарушения, ассоциированные с приемом АП, — серьезная клиническая проблема, требующая тесного междисциплинарного взаимодействия психиатра и специалиста, готового к наблюдению пациента с точки зрения соматического здоровья (эндокринолога, терапевта, кардиолога). Изменение образа жизни является наиболее безопасным, но, к сожалению, в ряде случаев недостаточно эффективным вмешательством, в связи с чем для коррекции метаболических последствий рассматри-

ваются коррекция основной антипсихотической терапии или назначение дополнительных лекарственных средств (метформина, АР ГПП-1 и гиполипидемических препаратов). Необходимо дальнейшее изучение эффективности этих и других классов препаратов, в т.ч. для профилактики метаболических нарушений в группах высокого риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Балашова А.В. — инициирование написания обзора, разработка концептуального плана обзора, участие в поиске литературных источников, написании и редактировании рукописи; Мамлеева Д.В. — участие в поиске литературных источников и написании отдельных разделов статьи; Мачехина Л.В. — участие в редактировании рукописи и написании отдельных разделов статьи; Дудинская Е.Н. — участие в редактировании рукописи, в рамках которого были внесены концептуальные изменения в структуру и содержание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Boyd-Kimball D, Gonczy K, Lewis B, et al. Classics in chemical neuroscience: chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(1):79-88. doi: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00258>
- Евсегнеев Р.А. Метаболические побочные эффекты антипсихотической терапии // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. — 2020. — Т. 11. — № 1. — С. 146-154. [Evsegnee R. Metabolic side effects of antipsychotic therapy. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2020;11(1):146-154. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.11.1.014>
- Holt RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):96. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1220-8>
- Lieberman JA, First MB. Psychotic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379(3):270-280. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1801490>
- Roessner V, Eichele H, Stern JS, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):425-441. doi: <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z>
- Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, et al. Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):890-900. doi: <https://doi.org/10.1177/02698811211013579>
- Kruizinga J, Liemburg E, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD004044. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004044.pub5>
- Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-356. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
- Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9532. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
- Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2012. — № 4. — С. 24-33. [Danilov DS. 60 let antipsikhoticheskim sredstvam (k voprosu ob ikh klassifikatsii). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;(4):24-33. (In Russ.)].
- Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Зачем нужна современная классификация антипсихотиков? // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — № 29 — С. 1449. [Drobizhev MY, Ovchinnikov AA. Zachem nuzhna sovremennaya klassifikatsiya antipsikhotikov? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(29):1449. (In Russ.)].
- Олейчик И.В., Шишкова Т.И., Баранов П.А., Никифорова И.Ю. Особенности клинического применения нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола: опыт и перспективы // *Психиатрия*. — 2022. — Т. 20. — № 3 — С. 134-142. [Oleichik IV, Shishkovskaya TI, Baranov PA, Nikiforova IY. Features of clinical use of brexpiprazole, the new atypical antipsychotic of the third generation: experience and perspectives. *Psikhiatriya*. 2022;20(3):134-142. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>
- Петрова Н.Н., Софронов А.Г. Антипсихотики: от первого к третьему поколению // *Формулы фармации*. — 2020. — Т. 2. — № 4 — С. 82-89. [Petrova NN, Sofronov AG. Antipsychotics: from first to third generation. *Pharmacy formulas*. 2020;2(4):82-89. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/phf55260>
- Российское общество психиатров. Клинические рекомендации по ведению и лечению пациентов с шизофренией (взрослые). — 2021. [Rossiiskoe obshchestvo psikhiatrov. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu i lecheniyu patsientov s shizofreniei (vzroslye). 2021. (In Russ.)]
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust*. 2017;206(2):91-95. doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.00650>
- Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, et al. The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci*. 2018;11(2):114-126. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00741>

18. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):114-126. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
19. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-318. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
20. Юнилайнен О.А., Олейчик И.В., Сизов С.В., и др. Эффективность метформина в терапии и профилактики избыточной массы тела и ожирения, ассоциированного с приемом антипсихотических препаратов, у женщин: открытое рандомизированное проспективное плацебо-контролируемое исследование // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 198-209. [Yunilaynen OA, Oleichik IV, Sizov SV, et al. Efficacy of metformin for treatment and prevention of antipsychotic-induced overweight and obesity in women: an open-label, randomized, prospective placebo-controlled study. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):198-209. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12684>
21. Barton BB, Segger F, Fischer K, et al. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(3):295-314. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713091>
22. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes T, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. 2016;30(8):717-748. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>
23. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межиндивидуальная вариабельность и генетический риск // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2018. — Т. 28. — №1 — С. 90-100. [Kibitov AO, Mazo GE. Metabolic side effects of atypical antipsychotics: individual variability and genetic risk. *Social and clinical psychiatry*. 2018;28(1):90-100. (In Russ.)].
24. Насырова Р.Ф., Толмачев М.Ю., Сычев Д.А., и др. Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — №4. — С. 30-41. [Nasyrova RF, Tolmachev MY, Sychev DA, et al. Mechanisms of development of antipsychotic-induced metabolic disorders: pharmacogenetic aspect. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):30-41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-30-41>
25. Singh R, Bansal Y, Medhi B, Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *Eur J Pharmacol*. 2019;(844):231-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.003>
26. DeHert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77. doi: <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
27. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*. 2004;70(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.014>
28. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010;123(2-3):225-233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
29. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166-174. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
30. Mamakou V, Thanopoulou A, Gonidakis F, et al. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki*. 2018;29(1):64-73. doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2018.291.64>
31. Liao CH, Chang CS, Wei WC, et al. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res*. 2011;126(1-3):110-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.007>
32. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(52):46-55. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107088435>
33. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., и др. Эпидемиология, диагностика и лечение гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков // *Русский медицинский журнал*. — 2017. — №1. — С. 30-36. [Yunilainen OA, Starostina EG, Dzeranova LK, et al. Epidemiology, diagnostics and treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):30-36. (In Russ.)].
34. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(S4):56-62.
35. Юнилайнен О.А., Доровских И.В. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2013. — Т. 23. — №1 — С. 100-104. [Yunilaynen OA, Dorovskikh IV. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Social and clinical psychiatry*. 2013;23(1):100-104. (In Russ.)].
36. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. — 2017. — №2. — С.79-85. [Gorobets LN, Mazo GE. Neuroleptic hyperprolactinemia medicamentous correction. *V.M.Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2017;(2):79-85. (In Russ.)].
37. Posawetz AS, Trummer C, Pandis M, et al. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):81. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00733-6>
38. Дзеранова Л.К., Мокрышева Н.Г., Бармина И.И., Гиниятуллина Е.Н. Метаболические эффекты пролактина // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2008. — №3-4 — С. 29-33. [Dzeranova LK, Mokrysheva NG, Barmina II, Giniyatullina EN. Metabolicheskie jeffekty prolaktina. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ja*. 2008;(3-4):29-33. (In Russ.)].
39. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM, et al. Severe hyperprolactinemia promotes brown adipose tissue whitening and aggravates high fat diet induced metabolic imbalance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.883092>
40. Montejó ÁL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol*. 2017;(45):25-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.003>
41. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC, et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):71-81. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020173>
42. Daumit GL, Dickerson FB, Wang N-Y, et al. A Behavioral Weight-Loss Intervention in Persons with Serious Mental Illness. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1594-1602. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214530>
43. Daumit GL, Dickerson FB, Wang N-Y, et al. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Obes Res*. 2004;12(2):362-368. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2004.46>
44. Kanagasundaram P, Lee J, Prasad F, et al. Pharmacological interventions to treat antipsychotic-induced dyslipidemia in schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2021;(12):642403. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.642403>
45. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(5):352-358. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
46. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24 — №S1. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
47. Wu R-R, Zhao J-P, Guo X-F, et al. Metformin Addition Attenuates Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):352-358. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010079>
48. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(9):1032-1040. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12010127>

49. Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, et al. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evid Based Ment Health*. 2022;25(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2021-300291>
50. Jiang WL, Cai DB, Yin F, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced dyslipidemia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):117. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0785-y>
51. Boyda HN, Procyshyn RM, Tse L, et al. Differential effects of 3 classes of antidiabetic drugs on olanzapine-induced glucose dysregulation and insulin resistance in female rats. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(6):407-415. doi: <https://doi.org/10.1503/jpn.110140>
52. Smith RC, Jin H, Li C, et al. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study. *Schizophr Res*. 2013;143(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.023>
53. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 311-325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nicenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
54. Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, et al. Treatment of antipsychotic-associated obesity with a GLP-1 receptor agonist—protocol for an investigator-initiated prospective, randomised, placebo-controlled, double-blinded intervention study: the TAO study protocol. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004158. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004158>
55. Siskind D, Hahn M, Correll CU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):293-302. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13522>
56. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.008>
57. Siwek M, Woroń J, Gorostowicz A, Wordliczek J. Adverse effects of interactions between antipsychotics and medications used in the treatment of cardiovascular disorders. *Pharmacol Rep*. 2020;72(2):350-359. doi: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00058-6>
58. Webber MA, Mahmud W, Lightfoot JD, Shekhar A. Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol*. 2004;18(3):432-434. doi: <https://doi.org/10.1177/026988110401800316>
59. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, et al. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
60. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Гиперпролактинемия. 2016. [Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov. Klinicheskie rekomendatsii. Giperprolaktinemiya. 2016. (In Russ.)].
61. Rugsis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(10):862-871. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab065>
62. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia — a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(2):82-90. doi: <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
63. Pringsheim T, Kelly M, Urness D, et al. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):673-683. doi: <https://doi.org/10.1177/0706743717719898>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Балашова Анастасия Владимировна [Anastasiya V. Balashova]**; адрес: Россия, 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16 [address: 16 1-st Leonova Str, 129226 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-0787>; Researcher ID: GXV-9550-2022; eLibrary SPIN: 4998-1531; balashova_av@rgnkc.ru

Мачехина Любовь Викторовна, к.м.н. [Liubov V. Machekhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-3939>; eLibrary SPIN: 6453-5835; e-mail: mlv66@list.ru

Мамлеева Диана Валерьевна [Diana V. Mamleeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2166-2113>; e-mail: diana_mamleeva99@mail.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; Scopus Author ID: 55308206900; Researcher ID: H-3281-2013; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Балашова А.В., Мамлеева Д.В., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. Метаболические последствия антипсихотической терапии: состояние проблемы и возможные пути ее решения // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 431-441. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12935>

TO CITE THIS ARTICLE:

Balashova AV, Mamleeva DV, Machekhina LV, Dudinskaya EN. Metabolic adverse effects of antipsychotics: the state of the problem and management options. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):431-441. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12935>

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ОЖИРЕНИИ

© А.Ю. Благов¹, О.А. Ефремова^{1*}, Э.М. Ходош^{2,3}, К.С. Алейникова¹, В.А. Дуброва¹

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

³Городская клиническая больница №13, Харьков, Украина

Для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) характерны разнообразные коморбидные состояния, включающие как соматические (артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, злокачественные новообразования, сахарный диабет, ожирение и т.д.), так и психические (депрессивные расстройства, попытки суицида). На фоне различных хронических заболеваний дыхательной и эндокринной систем, метаболических нарушений повышаются риски обострений ХОБЛ.

Ведущим, объединяющим механизмом этих состояний является системное субклиническое воспаление. Его избыточная активность ведет к утрате физиологических функций воспаления, что сопровождается дисбалансом эндокринной системы и выбросом высоких концентраций гормонов и нейромедиаторов. Результатом такого ответа является разобщение цитокиновых механизмов, что приводит к дисбалансу системы про- и противовоспалительных цитокинов. В статье описывается роль провоспалительного хемокина IL-8 (интерлейкина-8), ответственного за миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Так формируется нейтрофильный тип воспаления. Рассматриваются IL-4 и IL-10, занимающие ведущую позицию в формировании CD4+ типа иммунореактивности, которая наблюдается при бронхиальной астме. Акцентируется внимание на значимости IL-6, т.к. он является неотъемлемым компонентом местного и системного воспаления. Увеличение его концентрации и, как следствие, потенциального риска повреждения респираторного эпителия приводит к ремоделированию бронхиального дерева, в результате чего снижается эластичность эпителия дыхательных путей. Этот механизм обуславливает формирование эмфиземы легких и дальнейшее потенцирование патофизиологических процессов у пациентов с ХОБЛ.

Поскольку IL-6 является цитокином, обладающим, помимо про-, еще и противовоспалительными свойствами, его молекулярная активность достигается путем взаимодействия со специальным рецепторным комплексом, состоящим из двух субъединиц: IL-6R и gp130. Первая обуславливает связывание IL-6, а вторая запускает пути сигнального каскада JAK/STAT или MAPK. Результат реакции IL-6 с эффекторной клеткой напрямую зависит от типа сигналинга.

В работе описываются три механизма передачи сигнала в клетку-мишень: классический, кластерный и трансигналинг. Таким образом, изучая роль цитокинов в системном воспалительном ответе, мы показали перекрестные механизмы между жировой тканью и легкими при ожирении, выделив основные медиаторы воспаления, что может обозначить новые терапевтические мишени для предотвращения легочной дисфункции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины; воспаление; хроническая обструктивная болезнь легких; интерлейкин-6; ожирение, коморбидность.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OBESITY

© Aleksey Yu. Blagov¹, Olga A. Efremova^{1*}, Eduard M. Khodosh^{2,3}, Ksenia S. Aleinikova¹, Vladislav A. Dubrova¹

¹Belgorod Research University, Belgorod, Russia

²Kharkov medical academy of postdegree education, Kharkov, Ukraine

³City clinical hospital № 13, Kharkov, Ukraine

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized by a variety of comorbid conditions, including both somatic (arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, bronchial asthma, malignant neoplasms, diabetes mellitus, obesity, etc.) and mental (depressive disorders, suicide attempts). Against the background of various chronic diseases of the respiratory system, endocrine, metabolic disorders, the risks of exacerbations of COPD increase.

The leading unifying mechanism of these conditions is systemic subclinical inflammation. Its excessive activity leads to the loss of the physiological functions of inflammation, which is accompanied by an imbalance in the endocrine system and the release of high concentrations of hormones and neurotransmitters. The result of this response is the uncoupling of cytokine mechanisms, which leads to an imbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines.

The article describes the role of the pro-inflammatory chemokine IL-8 (interleukin 8), which is responsible for the migration of neutrophils to the site of inflammation. This is how the neutrophilic type of inflammation is formed. IL-4 and IL-10 are considered, which occupy a leading position in the formation of CD4+ type of immunoreactivity, which is observed in bronchial asthma. Attention is focused on the significance of IL-6, because it is an integral component of local and systemic

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



inflammation. An increase in its concentration and, as a result, a potential risk of damage to the respiratory epithelium is the remodeling of the bronchial tree, resulting in a decrease in the elasticity of the epithelium of the respiratory tract. This mechanism leads to the formation of pulmonary emphysema and further potentiation of pathophysiological processes in patients with COPD.

Since IL-6 is a cytokine with anti-inflammatory properties, its molecular activity is achieved by interacting with a special receptor complex consisting of two subunits: IL-6R and gp130. The former mediates IL-6 binding, while the latter triggers the JAK/STAT or MAPK signaling cascade pathways. The result of the reaction of IL-6 with the effector cell directly depends on the type of signaling.

The paper describes three mechanisms of signal transduction into the target cell: classical, cluster, and transsignaling.

Thus, by studying the role of cytokines in the systemic inflammatory response, we have shown the cross-talk between adipose tissue and the lungs in obesity, highlighting the main inflammatory mediators, which may indicate new therapeutic targets for preventing pulmonary dysfunction.

KEYWORDS: cytokines; inflammation; chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-6; obesity; comorbidity.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ожирения изучается долгие годы, однако по настоящее время данная тема сохраняет за собой высокую актуальность, и, вероятнее всего, в обозримом будущем внимание к проблеме будет только расти.

В нашей стране проживают около 11 млн людей с ХОБЛ. В течение последних 20 лет отмечается рост заболеваемости на 68,9%, а всего в мире на сегодняшний день 384 млн больных ХОБЛ. Общая распространенность этого заболевания составляет 11,7%. При этом в России официальный диагноз поставлен лишь 2,4 млн пациентов [1]. Причиной данного заболевания являются профессиональные вредности, загрязнение воздуха в промышленно развитых городах, наследственные и врожденные заболевания респираторного тракта, и, наконец, лидирующее место занимает табакокурение. Курение особенно способствует развитию болезней дыхательных путей. Так, даже заядлые курильщики, снизившие интенсивность курения вполтину, по-прежнему имеют значительный риск развития ХОБЛ [2, 3].

Усугубить течение ХОБЛ могут лишний вес, который наблюдается у более чем миллиарда человек на нашей планете, частые аденовирусные инфекции, плохое социально-экономическое положение населения и его неосведомленность об этиологии заболевания, несоблюдение пациентами регулярности лечения и обследований и многие другие факторы [2–4]. Согласно статистическим данным, в Российской Федерации процент больных ожирением от общего количества больных с заболеваниями эндокринной системы достигает 42,3% [1]. Все это объясняет высокую частоту заболеваемости и низкую частоту выявлений заболевания, что приводит к преждевременной смертности, инвалидизации и нанесению экономического ущерба стране. Больные ХОБЛ зачастую имеют коморбидные патологии, такие как остеопороз, сахарный диабет, анемия, ожирение, метаболический синдром, которые тесно связаны единым патогенезом с ХОБЛ [5–7]. Ожирение значимо повышает риск многих заболеваний внутренних органов, сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. Коморбидные заболевания негативным образом влияют на общее состояние больных ХОБЛ и исход заболевания [10, 11]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе сочетанной патологии ХОБЛ и ожирения, раскрыты не полностью.

В данном обзоре представлена информация о роли цитокинов в развитии системного воспаления при ХОБЛ и ожирении. Был проведен поиск научных публикаций по ключевым словам: цитокины, воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких, интерлейкин-6, ожирение, коморбидность (на русском и английском языках), с использованием полнотекстовых и реферативно-библиографических баз данных: PubMed, Google Scholar, научные электронные библиотеки eLIBRARY.RU и cyberleninka.ru. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Временной диапазон поиска с 2012 по 2022 гг. Было найдено более 23 000 статей. Далее, используя сортировки по датам и точным совпадениям, сузили результат поиска до 102 статей, которые были нами проанализированы, из них отобрали 36 с учетом цели статьи.

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЯ

ХОБЛ является мультифакторным респираторным заболеванием, характеризующимся воспалением дыхательных путей, ремоделированием и ограниченным движением воздуха в легких. К патологическим нарушениям в легочной ткани присоединяются значительные внелегочные изменения: дисфункция скелетных мышц, потеря массы тела, остеопороз, депрессия, приводящие к снижению качества жизни и увеличению риска смерти этих пациентов [5, 7]. ХОБЛ часто прогрессирует на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и аутоиммунных нарушений. На фоне различных хронических заболеваний дыхательной и эндокринной систем, метаболических нарушений повышаются риски обострений ХОБЛ [10–13].

Многие публикации свидетельствуют о том, что у больных в коморбидном статусе основное заболевание протекает более тяжело, увеличиваются количество и тяжесть обострений, используемая терапия обладает меньшей эффективностью. Как результат такие больные подлежат более частой и длительной госпитализации [12, 14–16].

Основываясь на данных многочисленных исследований, можно сделать вывод, что ХОБЛ является полиэтиологическим заболеванием, в ходе выяснения истинных причин которого необходимо учитывать те факты, что большая часть пациентов с ХОБЛ подвергалась в течение жизни воздействию различных патогенных факторов,

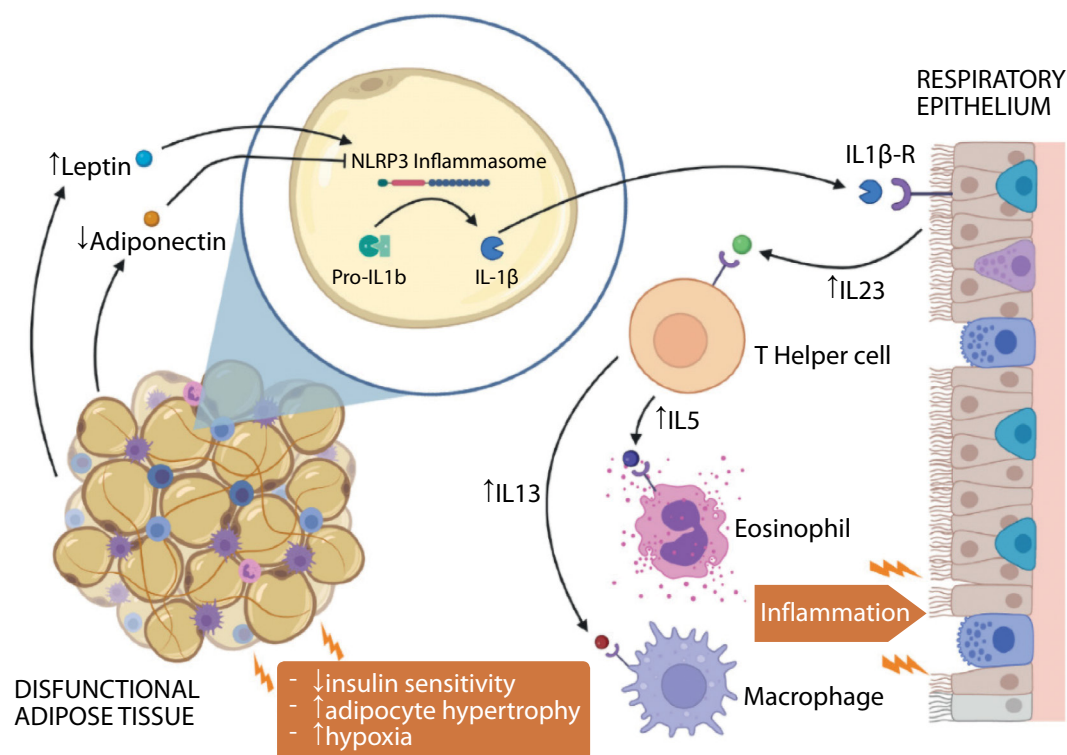


Рисунок 1. Перекрестные взаимодействия между дисфункциональной жировой тканью и респираторным эпителием в легких. Инсулинорезистентность, гипертрофия адипоцитов и гипоксия изменяют секрецию адипокинов дисфункциональной жировой ткани, способствуя активации воспалительных процессов [22].

Figure 1. Crosstalk between dysfunctional adipose tissue and respiratory epithelium in the lungs. Insulin resistance, adipocyte hypertrophy, and hypoxia alter the secretion of adipokines from dysfunctional adipose tissue, contributing to the activation of inflammatory processes [22].

которые действовали на организм с разной интенсивностью и продолжительностью [2–4, 17, 18].

Однако, имея столь множественные и сильные патогенные факторы, которые ежедневно оказывают на каждого из нас негативное влияние, мы сталкиваемся с проблемой коморбидности одних из наиболее распространенных состояний — ожирения и ХОБЛ. Ведущим объединяющим механизмом этих состояний является системное субклиническое воспаление [7, 12, 15, 16], которое сопровождается дисбалансом эндокринной системы и выбросом высоких концентраций гормонов и нейромедиаторов. Результатом такого ответа является разобщение цитокиновых механизмов, что приводит к дисбалансу системы про- и противовоспалительных цитокинов [7, 12, 19].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ГЕНЕЗЕ ХОБЛ И ОЖИРЕНИЯ

В дополнение к механическим вентиляционным ограничениям избыток жировой ткани при ожирении может привести к эктопическому отложению жира в висцеральных депо, способствуя метаболическим нарушениям и изменяя профиль секреции адипокинов. В частности, адипокины лептин и адипонектин, по-видимому, играют роль в возникновении легочных заболеваний, вызванных ожирением, воздействуя на системное воспаление, активность иммунных Treg и ответы Th17 и Th2. Было показано, что эти адипокины могут также модулировать активность инфламасомы NLRP3, мультимерного комплекса, играющего ключевую роль в воспалительных процессах, который активируется как в жировой ткани, так и в легких у людей с ожирением (рис. 1). Более того, цитокины,

производные NLRP3 (например, IL-1β, IL-18), по-видимому, являются основными индукторами цитокинового каскада (с участием IL-23, -17, -26, -6, -13) [14, 20, 21]. Стоит остановиться более подробно на влиянии провоспалительных цитокинов на организм в целом и легочную ткань, их концентрациях при этих состояниях.

В исследовании по изучению системного воспаления у больных ХОБЛ и ожирением показаны особенности про- и противовоспалительного цитокинового профиля, уровни биомаркеров легочного повреждения, а также количество адипокинов у больных [23]. Выборка из 88 больных ХОБЛ (GOLD 2–4, группа D), вошедших в исследование, составляла 2 группы испытуемых. Первая группа включала 44 больных ХОБЛ без ожирения, а во 2-й группе было 44 больных ХОБЛ с ожирением. Полученные результаты указали на однозначно более активное системное воспаление в группе больных с ХОБЛ и сопутствующим ему ожирением. Данный факт основывался на имеющихся различиях в концентрациях С-реактивного белка, интерферона-γ, факторов некроза опухоли (ФНО-α, ФНО-R1, ФНО-R2). В то же время уровни IL-4, -6, -8, -10 значимых различий не имели, и причину в данном исследовании установить не удалось [23].

В другом исследовании 2019 г. была создана группа из 80 больных, разделенная на две подгруппы. В 1-й подгруппе оказались 40 человек с ХОБЛ и нормальной массой тела, а во второй — с ХОБЛ и ожирением, из них 31 мужчина и 9 женщин. Результаты исследования свидетельствовали о выраженности системного воспаления в подгруппе больных ХОБЛ и ожирением. У них были значимо повышены в крови концентрации С-реактивного белка, ФНО-α, интерферона. Однако и в этом исследовании уровни

IL-6, -4, -8 и -10 каких-либо различий между двумя подгруппами не продемонстрировали [24].

При анализе литературы по изучению отдельных цитокинов, причин их повышения и роли в поддержании системного воспаления удалось установить следующее:

- IL-6 является неотъемлемым компонентом местного и системного воспаления. Увеличение его концентрации и, как следствие, потенциального риска повреждения респираторного эпителия является причиной ремоделирования бронхиального дерева. В результате чего снижается эластичность эпителия дыхательных путей. Этот механизм приводит к формированию эмфиземы легких и дальнейшему потенцированию патофизиологических процессов у больных с ХОБЛ [13, 25]. Под ремоделированием следует понимать любые изменения в дыхательной системе, не свойственные для нормальной ткани [26–28]. Однако при ХОБЛ присутствует свой спектр изменений, который коррелирует с тяжестью заболевания: увеличиваются плотность кровеносных сосудов, количество подслизистых и слизистых желез, с последующей гиперсекрецией слизи, происходит метаплазия эпителиальных клеток, разрушаются терминальные и респираторные бронхиолы, стенки альвеол, а также повышается нейтрофильное воспаление и инфильтрация CD8+ Т-лимфоцитами [26, 29];
- провоспалительный хемокин IL-8 ответственен за миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Так формируется нейтрофильный тип воспаления. Интерес к IL-8 обусловлен активацией нейтрофилов в ответ на токсические и инфекционные агенты. Токсическим фактором выступает также табачный дым как значимый фактор развития ХОБЛ [25];
- IL-4 и IL-10 занимают ведущую позицию в формировании CD4+ типа иммунореактивности, которая наблюдается при бронхиальной астме. Результатом этого является воспаление по эозинофильному типу. IL-4 также ведет к ремоделированию бронхиального дерева путем синтеза факторов роста [25].

В исследовании Трушиной Е.Ю. и соавт. на основании анализа 50 больных установлено, что IL-4 и IL-10 не являются ведущими в развитии воспаления при ХОБЛ. CD4+ тип иммунного ответа также не столь значим. По мнению автора, именно IL-8, и в особенности IL-6, являются значимыми компонентами ремоделирования бронхов [25, 27]. Данное положение разделяют Т.И. Виткина и К.А. Сидлецкая [30].

РОЛЬ IL-6 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХОБЛ И ОЖИРЕНИИ

Повышенная концентрация IL-6 у больных ХОБЛ имеет тенденцию к неуклонному росту по мере прогрессирования ХОБЛ. Именно поэтому IL-6 является маркером системного воспаления [30, 31]. Поскольку IL-6 является цитокином, обладающим, помимо про-, еще и противовоспалительными свойствами, его молекулярная активность достигается путем взаимодействия со специальным рецепторным комплексом, состоящим из двух субъединиц: IL-6R и gp130. Первая обуславливает связывание IL-6, а вторая запускает пути сигнального каскада JAK/STAT или MAPK. Результат реакции IL-6 с эф-

фекторной клеткой напрямую зависит от типа сигналинга. В настоящее время известно три механизма передачи сигнала в клетку мишень: классический, кластерный и трансигналинг [29–33].

Классический способ свойственен клеткам, несущим на своей поверхности обе субъединицы. Данный тип сигналинга опосредует противовоспалительные и регенераторные свойства IL-6. Отдельно стоит указать тот факт, что gp130 продуцируется многими клетками, а IL-6R — нейтрофилами, гепатоцитами, макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами [34]. Таким образом, реализация классического механизма сигналинга IL-6 возможна только в указанных клетках, и эти же клетки являются источником sIL-6R (растворимая форма IL-6R). Обязательным условием для реализации подобного механизма является наличие растворимой формы IL-6R [29, 30, 33].

Во время трансигналинга IL-6 образует комплекс с растворимой формой IL-6R (sIL-6R) посредством ограниченного протеолиза или альтернативного сплайсинга. Затем расположенная на мембране клетки эффектора субъединица p130 взаимодействует с образовавшимся комплексом, запуская активацию воспалительных сигналов. Таким образом, в результате трансигналинга плеiotропный цитокин IL-6 оказывает воздействие на все клетки, на поверхности которых располагается рецептор gp130. Именно поэтому вовлечение в процесс новых клеток имеет резко прогрессивный характер [30, 34].

В 2017 г. S. Heink и соавт. описали механизм кластерного сигналинга. Он заключается в образовании комплекса IL-6 с sIL-6R во внутриклеточных компартментах дендритной клетки и последующим выходом комплекса на мембрану, где происходит контакт с субъединицей gp130. Молекула gp130 располагается на поверхности Т-лимфоцита в момент антигенпрезентации. Есть предположения, что представленный вид сигналинга является необходимым компонентом в дифференцировке наивных Т-хелперов [32].

Необходимо отметить, что передача сигнала посредством IL-6 подлежит строгому контролю на различных этапах сигналинга. Это осуществляется для поддержания баланса между реакциями иммунной системы и избегания гиперреактивности. На внеклеточном уровне это достигается путем инактивации комплекса IL-6 и его растворимой формы посредством связывания с растворимой формой gp130 (sgp130). Подобный механизм контроля достигается благодаря наличию белков из семейства SOCS (suppressor of cytokine signalling) и PIAS (protein inhibitor of activated STAT), способных инактивировать цитокиновый сигналинг. А также при помощи протеасомной деградации белков рецепторного комплекса [29, 32].

В самом начале системного воспаления роль цитокина IL-6 заключается в передаче сигнала о повреждении ткани. У больных ХОБЛ это легочная ткань и дыхательные пути, начиная с 8-й генерации и диаметром менее 2 мм [20, 33].

Табачный дым, попадая на слизистую оболочку дыхательных путей, реагирует с Toll-like рецепторами (TLR). Наиболее значимыми из них являются TLR2 и TLR4, активация которых приводит к развитию воспаления [35]. Такой ответ обусловлен увеличением транскрипции мРНК IL-6. Стоит отметить, что IL-6 данный процесс не ограничивается и вовлекаются IL-4, -8, -10 и т.д.

Однако в контексте наиболее значимых цитокинов особое значение имеют IL-6 и IL-8. Результатом локального синтеза IL-6 в ответ на повреждение является его выход в кровоток с последующим системным эффектом [30]. IL-6 в результате трансигналинга и последующего синтеза эндотелиальными клетками хемокинов привлекает лейкоциты в очаг воспаления. Источником растворимой формы IL-6R могут выступать CD4+ клетки, макрофаги, нейтрофилы и Т-хелперы. Т-хелперы способны синтезировать sIL-6R посредством ограниченного протеолиза после активации Т-клеточного рецептора. Апоптоз выступает в роли стимула для выделения макрофагами и нейтрофилами растворимой формы IL-6R. Затем в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы. Фагоцитируя патогены, они подвергаются апоптозу, при этом после их гибели освобождается растворимая форма IL-6R, что приводит к облегченному и ускоренному формированию комплекса IL-6 с растворимой формой IL-6R–IL-6/IL-6R. И как результат трансигналинга комплекса в эндотелиальных клетках секретируются хемокины и усиливается миграция мононуклеарных фагоцитов и Т-клеток в очаг. Более того, IL-6 способен удерживать Т-клетки в очаге воспаления, таким образом потенцируя ими синтез антиапоптотических регуляторов (Bcl-2, Bcl-XL), модулирующих экспрессию Fas-рецептора [20].

Недавно группе ученых удалось доказать причастность IL-6 к развитию эмфиземы. Это подтверждается связью уровня IL-6 в крови больных ХОБЛ с развитием эмфиземы и тем фактом, что генетическая блокада gp130 ведет к облегчению проявлений болезни [30, 36]. Также усиление синтеза IL-6 легочной тканью ведет к апоптозу альвеолярных клеток и, как следствие, к развитию эмфиземы. Установлено, что IL-6 принимает участие в формировании легочного фиброза у больных ХОБЛ. Объясняется это развитием хронического субклинического воспаления как следствия персистенции активированных Т-клеток и нейтрофилов. Ингибирование IL-6 ведет к замедлению развития фиброза [36].

Измененный профиль секреции адипокинов из дисфункциональной жировой ткани при морбидном ожирении способствует системному слабовыраженному воспалению, ослабляя легочный иммунный ответ и способствуя гиперреактивности дыхательных путей [22]. Потенциальной мишенью этих адипокинов могут быть цитокины, особенно IL-6, вредное провоспалительное

действие которого влияет как на жировую, так и на легочную ткань при ожирении.

В этом обзоре мы показали перекрестные механизмы между жировой тканью и легкими при ожирении, выделив основные медиаторы воспаления, что может обозначить новые терапевтические мишени для предотвращения легочной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучая роль цитокинов в системном воспалительном ответе, следует учитывать, что ожирение и дисфункция легких тесно связаны. Поиск оптимального терапевтического решения должен включать множественные воспалительные пути, фокусируясь на общих для дисфункциональной жировой и легочной ткани, чтобы предотвратить как метаболические нарушения, так и легочные заболевания. Поскольку дисфункция жировой ткани негативно влияет на здоровье легких, ожирение может быть важной и подходящей мишенью для профилактики респираторных заболеваний. Следовательно, методы лечения ожирения, способные уменьшить жировую ткань и вызвать потерю массы тела, такие как изменение образа жизни, фармакотерапия и бариатрическая хирургия, могут представлять собой еще один подход к лечению легочных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Благов А.Ю. — разработка концепции, составление плана рукописи, сбор и систематизация данных, написание рукописи; Ефремова О.А. — существенный вклад в концепцию исследования и анализ данных, внесение существенных правок, редактирование рукописи; Ходош Э.М. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Алейникова К.С. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных; Дуброва В.А. — редактирование рукописи, внесение важных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. *Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб.* — М.: Росстат; 2019. — 170 с. [Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki. *Zdravooxranenie v Rossii. 2019: Stat.* Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. (In Russ.)].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017.* [Cited 23.03.2023] Available from: <http://www.goldcopd.com>
3. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). 2021–2022–2023 (23.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. [Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih (HOBL). 2021–2022–2023 (23.06.2021). Utverzhdeny Minzdravom RF. (In Russ.)]. Доступно по: http://disuria.ru/_ld/10/1081_kr21J44MZ.pdf. Ссылка активна на 23.03.2023.
4. Ефименко Е.В., Ефремова О.А., Ходош Э.М. Диагностические признаки для вероятностной оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* — 2016. — Т. 5. — № 226. — С. 15–20. [Efimenko EV, Efremova OA, Khodosh EM. Diagnosticheskie priznaki dlja veroyatnostnoj ocenki riska obostrenij hronicheskoi obstruktivnoj bolezni legkih. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2016;5(226):15–20. (In Russ.)].
5. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol.* 2017;79(1):517–539. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034314>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. *Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2020 GOLD Report.* [Cited 23.03.2023] Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports>

7. Chetty U, McLean G, Morrison D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017;67(658):e321-e328. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp17X690605>
8. Булгакова С.В., Овчинникова Е.А., Захарова Н.О., Тренева Е.В. Состояние микроциркуляторного русла при сочетанном течении ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких у пациентов старческого возраста // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* — 2020. — №1. — С. 1-16. [Bulgakova SV, Ovchinnikova EA, Zakharova NO, Treneva EV. Study the state of microcirculation system in co-morbid coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Current problems of health care and medical statistics.* 2020;(1):1-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00001>
9. Ершов Н.Г., Котляров С.Н., Александрова Л.Н., Пимахина Е.В. Оценка функции внешнего дыхания в зависимости от степени морбидного ожирения у пациентов в бариатрической хирургии // *Медико-фармацевтический журнал «Пulse».* — 2019. — Т. 21. — №8. — С. 47-52. [Ershov NG, Kotlyarov SN, Alexandrova LN, Pimakhina EV. Ocenka funktsii vneshnego dyhaniya v zavisimosti ot stepeni morbidnogo ozhireniya u pacientov v bariatricheskoj hirurgii. *Medical Pharm J «Pulse»* 2019;21(8):47-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-8-47-52>
10. Воронкова О.В., Саприна Т.В., Букреева Е.Б., Зима А.П. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 292-298. [Voronkova OV, Saprina TV, Bukreeva EB, Zima AP. Etiopathogenetic parallels and unresolved issues of pathogenesis of comorbidity COPD and metabolic syndrome (review). *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):292-298. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12378>
11. Coats V, Després J-P, Alméras N, et al. Ectopic adiposity and cardiometabolic health in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13(8):3331-3340. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S168963>
12. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2017. — Т. 12. — №1. — С. 20-23. [Kozhevnikova SA, Budnevskiy AV, Ovsyannikov ES, Belov VN. Particularity of the clinical course and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of the metabolic syndrome. *Med news North Caucasus.* 2017;12(1):20-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12006>
13. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity.* 2017;47(3):406-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
14. Ковалёва Ю.А., Ефремова О.А., Шелест Б.А., и др. Дисфункция эндотелия в динамике лечения больных с ишемической болезнью сердца и ожирением // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* — 2014. — Т. 11. — №182. — С. 52-57. [Kovaleva YuA, Efremova OA, Shelest BA, et al. Disfunkcija jendotelija v dinamike lechenija bol'nyh s ishemicheskoj bolezni'ju serdca i ozhireniem. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2014;11(182):52-57. (In Russ.)].
15. Choi HS, Rhee CK, Park YB, et al. Metabolic Syndrome in Early Chroni Obstructive Pulmonary Disease: Gender Differences and Impac on Exacerbation and Medical Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14(1):2873-2883. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S228497>
16. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Мальцева Ю.С., и др. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* — 2020. — Т. 8. — №2. — С. 164-171. [Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Maltseva YN, et al. Peculiarities of course of chronic obstructive pulmonary disease with underlying metabolic syndrome. *Nauk molodykh (Eruditio Juvenium).* 2020;8(2):164-171. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23888/HMJ202082164-171>
17. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Горблянский Ю.Ю., Яковлева Н.В., Пиктушанская Т.Е., и др. — Ростов-на-Дону: ООО «Фонд науки и образования»; 2018. — 312 с. [Professional'naja hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih. Ed by Gorblyansky YuYu, Yakovleva NV, Piktushanskaya TE, et al. Rostov-on-Don: «Fund for Science and Education»; 2018. 312 p. (In Russ.)].
18. Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Шелякина Е.В., и др. Роль хронической обструктивной болезни лёгких в развитии полиморбидной патологии. Научный результат // *Медицина и фармация.* — 2016. — Т. 2. — №4. — С. 13-18. [Efremova OA, Kamyshnikova LA, Shelyakina EV, et al. Rol' hronicheskoj obstruktivnoj bolezni lyogkih v razvitii polimorbidnoj patologii. Scientific result. *Medicine and pharmacy.* 2016;2(4):13-18. (In Russ.)].
19. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1195-1204. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1860SO>
20. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci.* 2017;131(13):1541-1558. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160487>
21. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
22. Palma G, Soric GP, Genchi VA, et al. Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction in obesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7349. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23137349>
23. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // *Терапевтический архив.* — 2020. — Т. 92. — №3. — С. 13-18. [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Therapeutic Archive.* 2020;92(3):13-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000265>
24. Овсянников Е.С., Антакова Л.Н., Перцев А.В. Параметры воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких с нормальной массой и ожирением / В кн.: Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении: сборник материалов международной научно-практической конференции, Курск, 12 марта 2019 года. — Курск: Курский государственный медицинский университет, ООО «МедТестИнфо»; 2019. — С. 176-181. [Ovsyannikov ES, Antakova LN, Pertsev AV. Parametry vospaleniya u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih s normal'noj massoj i ozhireniem / In: Problema realizacii mul'tidisciplinarnogo podhoda k pacientu v sovremennom zdoravoohranenii: sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Kursk, 12 marta 2019 goda. Kursk: Kurskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, ООО «MedTestInfo»; 2019. P. 176-181. (In Russ.)].
25. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., и др. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21. — №1. — С. 89-98. [Trushina EY, Kostina EM, Molotillov BA, et al. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Immunol.* 2019;21(1):89-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98>
26. Афанасьева Е.Ю., Наумов Д.Е. Механический стресс как фактор ремоделирования дыхательных путей при хронических респираторных заболеваниях, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* — 2020. — №75. — С. 104-114. [Afanaseva EY, Naumov DE. Mechanical stress as a factor of airway remodeling in chronic respiratory diseases with bronchial obstruction syndrome (review). *Bull Physiol Pathol Respir.* 2020;21(75):104-114. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-104-114>
27. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017;367(3):551-569. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2566-8>
28. Boulet L-P. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000441>

29. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.025>
30. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2018. — №69. — С. 97-106. [Vitkina TI, Sidleckaya KA. The role of interleukin-6 signaling in development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Physiol Pathol Respir*. 2018;(69):97-106. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630
31. Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., и др. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких // *Успехи современного естествознания*. — 2015. — Т. 9. — №2. — С. 195-197. [Atyakhshin DA, Tsvetnikova LN, Lobeeva NV, et al. Pokazateli immunnogo statusa pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih. *Successes of modern natural sciences*. 2015;9(2):195-197. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35558> Ссылка активна на 20.05.2021.
32. Heink S, Yegorov N, Garbers C, et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol*. 2017;18(1):74-85. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3632>
33. Quintana FJ. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic TH17 cell differentiation. *Nat Immunol*. 2017;18(1):8-10. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3637>
34. Durham AL, Caramori G, Chung KF, Adcock IM. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl Res*. 2016;167(1):192-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.004>
35. Hansbro PM, Haw TJ, Starkey MR, Miyake K. Toll-like receptors in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700739. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00739-2017>
36. Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):180. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0662-2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ефремова Ольга Алексеевна**, д.м.н. [Olga A. Efremova, MD, PhD]; адрес: Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 [address: 85 Pobedy street, Belgorod 308015, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>; Researcher ID: ABB-1749-2021; Scopus Author ID: 56362811400; eLibrary SPIN: 2547-0584; e-mail: efremova@bsu.edu.ru

Благов Алексей Юрьевич [Aleksey Yu. Blagov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8020-7794>; e-mail: alexei-2012@inbox.ru

Ходош Эдуард Михайлович, к.м.н. [Eduard M. Khodosh, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-4932>; e-mail: gen_khodosh@mail.ru

Алейникова Ксения Сергеевна [Ksenia S. Aleinikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6081-9235>; e-mail: aleynikova@bsu.edu.ru

Дуброва Владислав Александрович [Vladislav A. Dubrova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3849-1314>; e-mail: dubrova@bsu.edu.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Благов А.Ю., Ефремова О.А., Ходош Э.М., Алейникова К.С., Дуброва В.А. Роль цитокинов в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких и ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 442-448. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12847>

TO CITE THIS ARTICLE:

Blagov AY, Efremova OA, Khodosh EM, Aleinikova KS, Dubrova VA. The role of cytokines in the development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):442-448. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12847>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полуужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи**, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
 в любом почтовом отделении связи.
 Индекс издания – 18351**

Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

