



ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ТЕМА НОМЕРА: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В РАЗРЕЗЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Саркопеническое ожирение у мужчин
Сахарный диабет 2-го типа и синдром
диабетической стопы
Метаболическая эндотоксинемия у пациентов
с сахарным диабетом
НАЖБП и кардиометаболические факторы
риска

ТАКЖЕ В НОМЕРЕ:

Внекишечные проявления язвенного колита
Особенности метаболизма витамина D
при беременности
Остеопороз у мужчин с острым инфарктом миокарда
Значение экстрацеллюлярного матрикса улитки
в развитии возрастной тугоухости

№10

ТОМ 6
2025



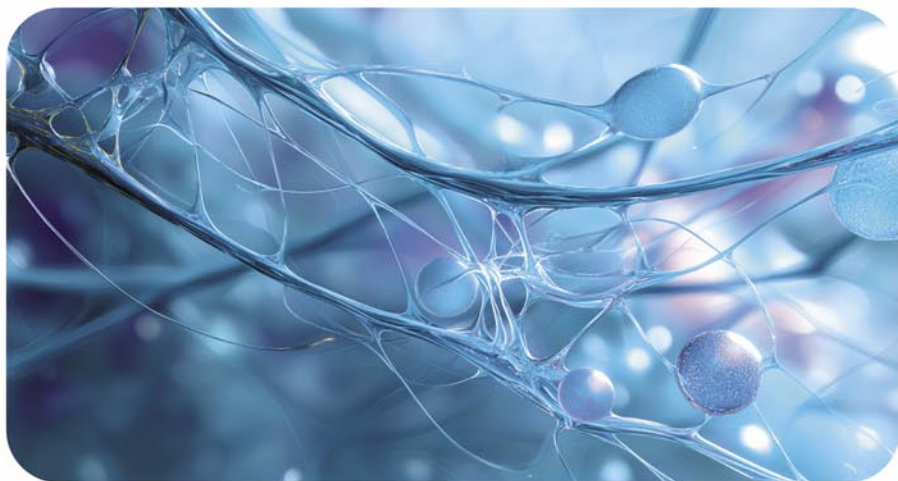
портал
CON-MED.RU



11-13 ДЕКАБРЯ 2025 · МОСКВА

XXIX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2025



rosoncoweb.ru



Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2025 / Том 6 / №10

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ТЕМА НОМЕРА: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В РАЗРЕЗЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, канд. мед. наук, доц., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Руководитель научной редакции: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» —

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» —

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2025 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода:

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Обзор

Саркопеническое ожирение у мужчин: от этиопатогенеза к терапевтическим стратегиям в лечении
Ф.Х. Дзгоева, В.В. Демидова

7

Клинический случай

Нейтрофильные внеклеточные ловушки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы
И.В. Друк, Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, Н.А. Кириченко, Е.А. Кирх, В.В. Ходус, А.В. Индутный, Д.И. Трухан, Е.А. Сорокина, Н.А. Ромашова

17

Оригинальная статья

Ранняя дисгликемия в параметрах непрерывного мониторинга глюкозы
М.А. Коваренко, Л.А. Рутякина, А.А. Илющенко, В.М. Анмут

24

Оригинальная статья

Метаболическая эндотоксинемия у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа
В.А. Белоглазов, А.А. Горлов, И.А. Яцков, Е.С. Агеева, И.Н. Репинская, Э.Р. Загидуллина

32

Клинический случай

Интегративный клиничко-геномный анализ моноаллельной патогенной субституции р.Thr228Met гена GSK как нозологического маркера сахарного диабета 3-го типа (MODY 2) с фенотипом умеренной стабильной гипергликемии и сохранным секреторным потенциалом β-клеток
С.М. Юрин, Д.А. Апельков, Т.А. Миненкова, Н.С. Разинькова, А.В. Серёжкина

39

Оригинальная статья

Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиометаболические факторы риска
Ф.Х. Дзгоева, О.А. Радаева, К.А. Красноглазова, А.А. Архипкин, Э.К. Мамиева, С.А. Сметанина, Е.С. Вьючнова

43

Материалы конференций

Современные технологии в управлении гликемией и профилактике системных сосудистых осложнений сахарного диабета

55

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический случай рецидива болезни Иценко–Кушинга
И.Н. Репинская, А.Ш. Асанова, А.М. Шабдинова, И.Ю. Рихтер, В.В. Плужникова, Е.Р. Ваулина, Ш.Г. Петунц, Л.О. Финько, В.Д. Агеев

60

Оригинальная статья

Оценка биологического возраста с помощью клинических маркеров старения у пациентов с ожирением и здоровых лиц
А.Е. Веряскина, М.И. Кривоносов, Л.В. Мачехина, А.В. Потехина, Т.И. Дэпюи

64

КАРДИОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Уровень диастолического артериального давления у лиц пожилого и старческого возраста: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гериатрическими синдромами (анализ данных об участниках наблюдательного исследования ЭВКАЛИПТ)
А.Ю. Шедрина, С.Р. Гиляревский, А.А. Арефьева, К.А. Ерусланова, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева

73

Оригинальная статья

Частота развития артериальной гипертензии в зависимости от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у сельского когортного населения в возрасте 35–75 лет в Оренбургской области
Н.А. Сурикова, Р.А. Либис, Г.С. Гривко

82

Оригинальная статья

Риск развития остеопороза у мужчин с острым инфарктом миокарда
И.Б. Базина, О.А. Козырев, Н.Н. Дехнич, Ю.А. Силкина, А.С. Полоник, Д.И. Акаев, А.В. Синицкий, М.В. Павлова

88

РЕВМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Раннее не диагностированное нарушение обмена тирозина – алкаптонурия (клинический случай)
Н.М. Никитин, М.А. Громова, М.А. Болотников, Е.С. Бирюк

94

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Клинический случай

От симптома к диагнозу: трудности диагностического поиска при внекишечных проявлениях язвенного колита
О.Д. Поплевина, М.С. Шафаева, С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова

102

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Обзор

Место комплексного фокусированного ультразвукового исследования (фокус-УЗИ) в дифференциальной диагностике острой одышки
Е.Ю. Алдухова, А.А. Князькова, Е.С. Ладанова, Н.В. Мухина, И.С. Комарова, С.А. Рачина

106

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Обзор

Значение экстрацеллюлярного матрикса улитки в процессе развития возрастной тугоухости
М.А. Джигиров, А.Ф. Джигирова

113

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Особенности метаболизма витамина D и регуляции кальций-фосфорного обмена при нормальной беременности
Е.А. Пигарова, И.А. Кацобашвили, С.Ю. Воротникова, Е.Е. Бибиб, Л.К. Дзеранова, В.А. Иоутси, Л.В. Никанкина

118

ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА

Клинический случай

Клинический случай постампутационного болевого синдрома после высокоэнергетической минно-взрывной травмы
С.А. Рачин, С.В. Тополянская, Г.Г. Мелконян, К.А. Лыткина

128

The journal is available in the following international databases and information and reference guides: RSCI, RSCI Core Collection, Scopus, CrossRef, DOAJ. By the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the journal was included in the List of peer-reviewed scientific editions, in which the main research results of the doctoral and candidate theses should be published.

2025 / Volume 6 / No. 10

EDITOR-IN-CHIEF

Aleksandr I. Sinopal'nikov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
CENTRAL FOCUS: WOMEN'S HEALTH AT THE INTERSECTION OF

ISSUE SUBJECT:

METABOLIC DISORDERS IN THE CONTEXT OF POLYMORBID PATHOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Fatima H. Dzgoeva,
Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

MMA "MEDIAMEDICA"

Mailing address: 127055, Moscow, s/m 37

Phone/fax: +7 (495) 926-29-83

Website: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Advisor on Management and Development:

T.L. Skorobogat

Head of Scientific Editorial Staff:

D.A. Kataev

Key Account Manager:

N.A. Zuyeva

nelly@con-med.ru

Advertising Executive:

N.M. Surova

Advertising managers

Cardiology, Endocrinology, Oncology – T.A. Romanovskaya

Neurology, Rheumatology, Gynecology – S.Yu. Shulgina

For advertising

Phone: +7 (495) 926-29-83

Founder: LLC "MEDIAFORMAT"

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor).

Registration number: ПИ № 0С77-78139 of 13.03.2020.

Editorial office address: 115054, Moscow,
Zhukov passage, 19, fl. 2, room XI

Publisher: LLC MMA "MEDIAMEDICA"

127055, Moscow, s/m 37

Printing house address:

125130, Moscow, Klary Cetkin St., 28, bld. 2, room 6

Frequency: 12 issues per year.

Total circulation: 30,000 copies.

Catalogue "Post of Russia" ПН172.

The authors submitting articles for publication must be familiarized with the guidelines for authors and public copyright agreement.

The information is on the website <http://klin-razbor.ru/>.

The editorial board is not responsible for the content of advertising materials. The article reflects the views of the author which may not coincide with that of the journal editorial board. Reproduction of the material published in the journal in whole or in part without the written permission of the editorial board is prohibited.

Scientific trade edition for healthcare professionals.

According to the Roskomnadzor guidelines, this trade edition can be issued and distributed without the information product label placement.

All rights reserved. 2025.

The journal is distributed free of charge.

Release date:

Age restriction: 16+

CONTENTS

MAIN TOPIC

Review

Sarcopenic obesity in males: from etiopathogenesis to therapeutic strategies in treatment
F.K. Dzgoeva, V.V. Demidova

7

Clinical Case

Investigation of neutrophil extracellular traps in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy and diabetic foot syndrome
I.V. Druk, D.G. Novikov, A.N. Zolotov, N.A. Kirichenko, E.A. Kirkh, V.V. Hodus, A.V. Indutny, D.I. Trukhan, E.A. Sorokina, N.A. Romashova

17

Original Article

Early dysglycemia in continuous glucose monitoring metrics
M.A. Kovarenko, L.A. Ruyatkina, A.A. Ilushchenko, V.M. Anmut

24

Original Article

Metabolic endotoxemia in diabetes mellitus type 1 & 2 patients
V.A. Beloglazov, A.A. Gorlov, I.A. Yatskov, E.S. Ageeva, I.N. Repinskaya, E.R. Zagidullina

32

Clinical Case

Integrative clinicogenomic analysis of the monoallelic pathogenic substitution p.Thr228Met in the GCK gene as a nosological marker of type 3 diabetes (MODY 2) with a phenotype of moderate stable hyperglycemia and preserved β -cell secretory capacity
S.M. Yurin, D.A. Apalkov, T.A. Minenkova, N.S. Razinkova, A.V. Serezhkina

39

Original Article

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors
F.K. Dzgoeva, O.A. Radaeva, K.A. Krasnoglazova, A.A. Arkhipkin, E.K. Mamieva, S.A. Smetanina, E.S. Vyuchnova

43

Conference Proceedings

Modern technologies in glycemic management and prevention of the diabetes mellitus systemic vascular complications

55

ENDOCRINOLOGY

Clinical Case

Clinical case of recurrence of Cushing's disease
I.N. Repinskaya, A.Sh. Asanova, A.M. Shabdinova, I.Yu. Rikhter, V.V. Pluzhnikova, E.R. Vaulina, Sh.G. Petunts, L.O. Finko, V.D. Ageeva

60

Original Article

Calculation of biological age using clinical markers of aging in obese and healthy individuals
A.E. Veriaschina, M.I. Krivonosov, L.V. Machekhina, A.V. Potekhina, T.I. Depiui

64

CARDIOLOGY

Original Article

The characteristics of diastolic blood pressure depending on age and its associations with cardiovascular diseases and geriatric syndromes in patients over 65 years old: data from observation EVKALIPT study
A.Yu. Shchedrina, S.R. Gilyarevsky, A.A. Arefieva, K.A. Eruslanova, Yu.V. Kotovskaya, O.N. Tkacheva

73

Original Article

The incidence of arterial hypertension, depending on the risk factors of cardiovascular diseases in the rural cohort population aged 35–75 years of the Orenburg region
N.A. Surikova, R.A. Libis, G.S. Grivko

82

Original Article

Risk of osteoporosis in men with acute myocardial infarction
I.B. Bazina, O.A. Kozyrev, N.N. Dekhnich, Yu.A. Silkina, A.S. Polonik, D.I. Akaev, A.V. Sinitskiy, M.V. Pavlova

88

RHEUMATOLOGY

Clinical Case

Previously undiagnosed tyrosine metabolism disorder – alkaptonuria (a clinical case)
N.M. Nikitin, M.A. Gromova, M.A. Bolotnikov, E.S. Biryuk

94

GASTROENTEROLOGY

Clinical Case

From symptom to diagnosis: difficulties in diagnostic search for extraintestinal manifestations of ulcer colitis
O.D. Poplevina, M.S. Shafaeva, S.N. Lagutina, O.S. Skuratova

102

PULMONOLOGY

Review

The role of point-of-care ultrasound (POCUS) in the differential diagnosis of acute dyspnea
E.Yu. Aldyukhova, A.A. Knyazkova, E.S. Ladanova, N.V. Mukhina, I.S. Komarova, S.A. Rachina

106

OTORHINOLARYNGOLOGY

Review

The role of cochlea extracellular matrix in age related hearing loss
M.A. Dzhimgirov, A.F. Dzhimgirova

113

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Original Article

Features of vitamin D metabolism and regulation of calcium phosphorus homeostasis in normal pregnancy
E.A. Pigarova, I.A. Katsobashvili, S.Yu. Vorotnikova, E.E. Bibik, L.K. Dzeranova, V.A. Ioutsy, L.V. Nikankina

118

MILITARY MEDICINE

Clinical Case

Clinical case of postamputation pain after high-energy mine-blast injury
S.A. Rachin, S.V. Topolyanskaya, G.G. Melkonyan, K.A. Lytkina

128

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)
Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)
Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)
Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)
Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)
Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)
Ихтиярова Гулчехра Акмаловна,
д-р мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт
им. Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)
Локишин Вячеслав Нотанович,
акад. НАН РК, проф., Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
(Алматы, Казахстан)
Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН
(Москва, Россия)
Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ МНПЦДК (Москва, Россия)
Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Астана, Казахстан)
Сивкозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Петров Владимир Александрович,
д-р мед. наук, проф., Обнинский институт атомной энергетики —
филиал ФГАУ ВО НИЯУ МИФИ (Обнинск, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсаринвич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Максимов Максим Леонидович,
д-р мед. наук, проф., КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия),
ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)
Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)
Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Шавловская Ольга Александровна,
д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Ашрафян Левон Андреевич,
акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)
Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба —
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Попадюк Валентин Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)
Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)
Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Сахарова Елена Станиславовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)
Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
Романовских Анна Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)
Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)
Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)
Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)
Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)
Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Gulchehra A. Ikhtiyarova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Vyacheslav N. Lokshin,

Acad. of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Prof., International Clinical Centre of Reproductology PERSONA (Almaty, Kazakhstan)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

INFECTIOUS DISEASES

Vladimir A. Petrov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the Moscow Engineering and Physics Institute (Obninsk, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Kazan, Russia), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress Under Control" (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Levon A. Ashrafyan,

Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

Sergei A. Ivanov,

Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Valentin I. Popadyuk

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Обзор

Саркопеническое ожирение у мужчин: от этиопатогенеза к терапевтическим стратегиям в лечении

Ф.Х. Дзгоева✉, В.В. Демидова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия
✉fatima.dzgoeva@gmail.com

Аннотация

Саркопеническое ожирение (СО) представляет собой особый фенотип ожирения, характеризующийся сочетанием избыточного накопления жировой ткани со снижением массы и функции скелетных мышц. У мужчин развитие данного состояния тесно связано с возрастным снижением уровня тестостерона, митохондриальной дисфункцией, хроническим воспалением низкой интенсивности и инсулинорезистентностью. СО сопровождается нарушением метаболического гомеостаза, повышением риска развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, остеосаркопенического синдрома и снижением качества жизни. В обзоре обсуждаются современные методы оценки состава тела, силовых и функциональных показателей, а также терапевтические подходы, включающие дозированные физические нагрузки, оптимизацию белкового питания, коррекцию дефицита витамина D и андрогенов. СО у мужчин рассматривается как самостоятельный мультифакторный эндокринно-метаболический синдром, требующий ранней диагностики и междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Ключевые слова: саркопеническое ожирение, андрогенный дефицит, митохондриальная дисфункция, инсулинорезистентность, микробиота кишечника, витамин D, миокины, воспаление, метаболический синдром.

Для цитирования: Дзгоева Ф.Х., Демидова В.В. Саркопеническое ожирение у мужчин: от этиопатогенеза к терапевтическим стратегиям в лечении. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 7–16. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00687

Review

Sarcopenic obesity in males: from etiopathogenesis to therapeutic strategies in treatment

Fatima K. Dzgoeva✉, Viktoria V. Demidova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
✉fatima.dzgoeva@gmail.com

Abstract

Sarcopenic obesity (SO) is a distinct phenotype of obesity characterized by the coexistence of excessive fat accumulation and reduced skeletal muscle mass and function. In men, this condition is closely associated with age-related testosterone decline, mitochondrial dysfunction, chronic low-grade inflammation, and insulin resistance. SO leads to metabolic dysregulation, increasing the risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, osteosarcopenic syndrome, and decreased quality of life. The review discusses contemporary methods of body composition analysis, muscle strength and functional assessment, and therapeutic strategies including structured resistance exercise, optimization of protein intake, and correction of vitamin D and androgen deficiency. Sarcopenic obesity in men is considered a distinct multifactorial endocrine-metabolic syndrome that requires early diagnosis and a multidisciplinary approach to patient management.

Keywords: sarcopenic obesity, androgen deficiency, mitochondrial dysfunction, insulin resistance, gut microbiota, vitamin D, myokines, inflammation, metabolic syndrome.

For citation: Dzgoeva F.K., Demidova V.V. Sarcopenic obesity in males: from etiopathogenesis to therapeutic strategies in treatment. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 7–16 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00687

В настоящее время отмечается общемировая тенденция разработки программ и методик для профилактики преждевременного старения населения на фоне ожирения, ставшего глобальной пандемией XXI в. Будучи многофакторным хроническим эндокринным заболеванием, ожирение также является независимым фактором, приводящим к саркопении – потере мышечной массы и нарушению функции мышц вследствие воздействия метаболических нарушений, происходящих в жировой ткани, а именно: окислительного стресса, системного воспаления и развития инсулинорезистентности (ИР) [1]. Следует отметить, что саркопе-

ния характерна для лиц старшего возраста и широко распространена среди людей с ожирением. В то же время саркопения благодаря характерному для нее снижению общего расхода энергии может напрямую способствовать усилению накопления жира в организме и развитию саркопенического ожирения (СО) [1].

В крупном когортном исследовании Dutch Lifelines («Голландские линии жизни»), включившем 119 494 человека в возрасте 18–90 лет, общая распространенность СО у мужчин и женщин составила 0,9 и 1,4% соответственно, а доля выявленной саркопении на фоне избытка массы тела (sarcopenic overweight, SWO) возросла

до 6,5 и 6,0%. Важно подчеркнуть, что у мужчин более высокая распространенность СО отмечалась в возрасте 40–59 лет [2]. Таким образом, в настоящее время существует необходимость актуализации внимания к проблеме СО за пределами гериатрии, что особенно важно для лиц среднего возраста, а также для пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Экспертами подчеркивается необходимость рассмотрения СО как уникального клинического состояния, отличного как от ожирения, так и от саркопении. Во-первых, это обусловлено наличием двунаправленного патогенетического взаимодействия между накоплением жировой ткани и потерей массы скелетных мышц с одновременным снижением их функций; во-вторых, это связано с кумуляцией рисков возникновения метаболических заболеваний и функциональных нарушений, характерных для двух указанных патологических состояний по отдельности [3].

Несомненна роль СО и в ухудшении прогноза продолжительности и качества жизни, в особенности у мужчин. Так, СО повышает у них риск смертности от всех причин на 24% по сравнению с общей популяцией независимо от географического положения испытуемых и продолжительности наблюдения, что ранее продемонстрировали S. Tian и Y. Xu в своем обновленном метаанализе [4]. Однако из-за высокой гетерогенности в анализируемых авторами работах требуются дальнейшие исследования в данном направлении.

Таким образом, современные представления о проблеме СО требуют тщательного изучения как в гериатрии, так и за ее пределами, что особенно важно для коморбидных пациентов, имеющих повышенные риски осложнений сопутствующих заболеваний.

Этиопатофизиологические механизмы СО

Согласно последним научным данным, в патогенезе развития СО выделяют следующие механизмы: клеточное старение; отсутствие или низкая приверженность физической активности; недостаточность питания (мальнутриция); хроническое воспаление; гормональные изменения (в частности, снижение уровней анаболических гормонов); дисбиоз микробиоты кишечника; нарушения микроциркуляции крови; ИР [5, 6].

Перечисленные изменения оказывают комплексное воздействие на скелетные мышцы, снижая экспрессию их факторов роста и повышая уровень окислительного стресса с активацией убиквитин-протеасомной системы, усиливающей аутофагию [6]. В дальнейшем происходит дисбаланс между синтезом и распадом мышечных белков, что приводит к уменьшению количества клеток-сателлитов, к ослаблению их функции, к дисфункции митохондрий и в конечном итоге – к атрофии и дисфункции скелетных мышц.

Скелетные мышцы являются крупнейшей метаболической системой в организме, и нарушение в них энергетического баланса и состава макронутриентов может способствовать развитию ряда патологий [7]. Помимо указанных причин, изменения в метабо-

лизме скелетных мышц человека связаны не только с декомпозицией состава тела, в частности с преобладанием «возрастного» висцерального жира, но и с качественными изменениями в митохондриях и функциях скелетных мышц (усиление процессов аутофагии и хронического воспаления) [7]. Немаловажным фактором появления и развития СО являются и внешнесредовые изменения, такие как снижение физической активности и недостаточность/недоступность полноценного питания [4].

Скелетные мышцы с возрастом или при отсутствии адекватной физической активности атрофируются, что приводит к развитию жировой инфильтрации. На клеточном уровне данные изменения способствуют атрофии мышечных волокон II типа, их некрозу и накоплению в ткани липидов [7]. Существенную роль в данном процессе играют и нарушения двигательной функции нервной системы, а также ее взаимодействия со скелетными мышцами [8]. Так, гибель альфа-мотонейронов и нарушения нервно-мышечных связей способствуют исчезновению мышечных волокон, особенно волокон II типа, и переходу мышечных волокон II типа в мышечные волокна I типа [6]. Изменения в структуре и функции нервно-мышечного соединения с возрастом также становятся важным фактором развития саркопении и СО [9].

В процессе старения в скелетных мышцах снижается энергетический, глюкозный, белковый и жировой обмен, что усиливает описанный процесс ремоделирования мышечных волокон и способствует большему накоплению в мышечной ткани жировых клеток [10].

Помимо ведущей роли в осуществлении двигательной функции, мышцы необходимы для поддержания метаболического гомеостаза. Саркопения является важнейшим компонентом синдрома слабости и приводит к увеличению вероятности неблагоприятных событий, таких как падения, переломы, инвалидность и смертность [11], а также к более высокому риску развития ИР, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [12–15].

Известно, что на изменения в структуре, функциях и метаболизме скелетных мышц влияют половые гормоны, вследствие чего существуют различия между женщинами и мужчинами в возрастном метаболизме скелетных мышц [7].

По мере старения организма происходит естественное снижение концентрации и активности половых гормонов – как андрогенов, так и эстрогенов. Достоверно известно, что биодоступный тестостерон у мужчин после 30 лет ежегодно снижается примерно на 2–3% [10]. Уменьшение концентрации тестостерона, который по своим функциям относится к гормонам анаболического ряда, приводит к ухудшению митохондриальной функции, усилению перекисного окисления липидов, нарушению метаболизма глюкозы и аминокислот. Указанные изменения являются одними из ключевых патогенетических звеньев в прогрессировании СО у мужчин [7].

Развитие митохондриальной дисфункции

Снижение количества митохондрий, экспрессии белка и уровней мРНК в скелетных мышцах является физиологическим процессом, характерным для стареющих людей [7]. J. Su и соавт., анализируя общедоступные данные транскриптомики скелетных мышц, выявили снижение экспрессии генов, связанных со всеми электрон-транспортными комплексами и комплексами пируватдегидрогеназы [16]. Кроме того, проводимые в настоящее время исследования демонстрируют уменьшение с возрастом количества двух основных групп митохондриальных белков: белка убиквитин-протеасомы и белка лизосомальной деградации [7]. Важно подчеркнуть, что возрастные изменения приводят к усилению образования активных форм кислорода (АФК), что в дальнейшем способствует окислению комплекса V электрон-транспортной цепи в митохондриях и снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ). В связи с этими нарушениями у возрастных пациентов ввиду отсутствия выработки должного уровня энергии наблюдаются повышенная слабость и утомляемость, особенно при выполнении физических нагрузок [7]. Таким образом, у пожилых людей концентрация АФК увеличивается, что без видимого компенсаторного ответа антиоксидантной системы организма приводит к прогрессированию митохондриальной дисфункции.

В работах *in vivo* половые гормоны сыграли положительную роль в биогенезе, функционировании и окислительной способности митохондрий [7]. Так, F. Salehzadeh и соавт. в своем исследовании продемонстрировали эффективность лечения тестостероном, который увеличивает биогенез митохондрий скелетных мышц и уровней белка PGC-1 α и двух белков, участвующих в окислительном фосфорилировании: субъединицы В АТФ-синтазы и субъединицы 4 цитохром-С-оксидазы [17]. Стоит отметить способность тестостерона к увеличению окисления пальмитата и активации 5'AMPK и p38 MAPK – двух известных регуляторов биогенеза митохондрий, что подчеркивает важную роль тестостерона в поддержании нормального функционирования митохондрий и открывает новые направления исследования перспективных методов лечения данных групп пациентов [7].

Изменения липидного обмена

Снижение биогенеза митохондрий может повлиять на окисление жирных кислот и привести к накоплению их метаболитов в клетках скелетных мышц, что, несомненно, приводит к нарушениям процессов поглощения глюкозы и синтеза гликогена [7].

Половые гормоны играют существенную роль в изменениях липидного обмена, наблюдаемых при старении организма. Более низкий уровень тестостерона у мужчин возникает в связи с уменьшением транскрипции генов окислительного фосфорилирования [7]. Данный механизм опосредованно реализуется посредством воздействия на белок АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и усилением экспрессии гена субстрата 2 инсулинового рецептора (IRS2) [17].

Снижение уровня тестостерона приводит к нарушениям липидного и углеводного обмена, тем самым опосредованно влияя на состояние мышечной ткани. В ряде работ показано усиление окисления пальмитиновой кислоты на 82–98% в миотубах взрослых мужчин и женщин после воздействия на них тестостероном [7, 17]. Примечательно, что введение инсулина мужчинам на фоне сниженного уровня тестостерона подавляет окисление пальмитата в большей степени, чем введение одного инсулина. Авторами выдвинуто предположение, что подобный механизм связан с необходимостью использования глюкозы в качестве топлива для мышц [17].

L. Frederiksen и соавт. обнаружили, что у мужчин, получающих заместительную терапию тестостероном, повысилось окисление липидов и снизилось окисление глюкозы [18].

Нарушение метаболизма глюкозы

Крупнейший поглотитель глюкозы у здоровых людей – скелетные мышцы, которые одновременно являются и регулятором ее достаточного содержания в организме. Поглощение глюкозы скелетными мышцами осуществляется в первую очередь транспортером глюкозы 4 (GLUT4), который, как известно, является инсулинзависимым. Изменения в поглощении, использовании или депонировании глюкозы скелетными мышцами влияют на метаболизм глюкозы во всем организме и в конечном итоге могут привести к развитию ИР и/или сахарного диабета (СД) [7].

Ввиду физиологического снижения уровня тестостерона у пожилых мужчин происходят закономерные нарушения метаболического профиля, включая снижение чувствительности клеток к инсулину. Названные изменения приводят к нарушению поступления глюкозы через GLUT4 в скелетных мышцах, что является одним из ключевых звеньев патогенеза саркопении у мужчин с ожирением [7].

Примечательно, что у мужчин была выявлена отрицательная корреляция между силой хвата и уровнем глюкозы в плазме натощак в большей степени, чем у женщин. Возможно, в будущем этот факт получит подтверждение в других исследованиях и станет метаболическим объяснением наблюдаемых различий по половому признаку пациентов [19].

Нарушение обмена белков

Как известно, масса скелетных мышц зависит от баланса двух одновременно протекающих процессов – синтеза и распада белков. С возрастом для организма становится характерным преобладание катаболических реакций, приводящих к нарушению активации анаболического сигнального пути белка-мишени рапамицинового комплекса 1 (mTORC1) и как следствие к развитию и прогрессированию мышечной атрофии. Последующие эффекты mTORC1, влияющие на синтез белка, опосредуются рибосомальной протеинкиназой S6 β -1 (S6K1) и эукариотическим белком 1, связываю-

щим фактор инициации трансляции 4E (4E-BP1). Передача сигнала через S6K1 приводит к биогенезу рибосом, мРНК и элонгации трансляции; в свою очередь передача сигнала через 4E-BP1 приводит к трансляции мРНК и пролиферации клеток [7].

Другим немаловажным фактором, влияющим на ухудшение состояния скелетных мышц у пожилых пациентов, является развитие ИР и анаболической резистентности (АР). Последняя характеризуется снижением чувствительности клеток мышечной ткани к анаболическим стимулам, таким как прием белка, действие анаболических гормонов и физические упражнения [20]. Данные изменения возникают ввиду наличия системного воспаления низкой степени тяжести, связанного с ожирением и процессом старения. Совместное действие ИР и АР приводит к нарушениям метаболизма жировой ткани, скелетных мышц и костей, способствует развитию СД 2-го типа (СД2) и остеосаркопенического ожирения [21].

Развитие АР, характеризующейся снижением чувствительности клеток мышечной ткани к анаболическим стимулам (прием белка, действие анаболических гормонов и физические упражнения), является важным звеном в патогенезе СО.

Роль иммунитета в развитии и прогрессировании СО

В процессе старения профиль секреции иммунных клеток изменяется, увеличивается высвобождение провоспалительных цитокинов и развивается «воспаление, возникающее при отсутствии инфекции» (асептическое воспаление), приводящее к повреждению тканей [22]. Провоспалительные цитокины способствуют развитию саркопении и СО, либо активируя систему убиквитин-протеасомы, либо тормозя проанаболический эффект инсулиноподобного фактора роста 1 [23]. Поскольку взаимодействие между иммунными клетками и скелетными мышцами является важным для правильной регенерации последних, неудивительно, что в процессе иммуностарения нарушается восстановление скелетных мышц [24].

Роль витамина D

Согласно данным мировой литературы, основным патогенетическим механизмом в развитии дефицита витамина D у пациентов с ожирением является его перераспределение в большом количестве жировой ткани, что неуклонно приводит к снижению концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови [25]. Как показано в публикации И.В. Мисниковой и соавт. [26], а также в ряде других работ [27–29], развившийся на фоне ожирения дефицит витамина D ассоциирован со снижением мышечной массы и силы, нарушением походки, повышенным риском падений, а также снижением физической работоспособности.

Отмечено, что дополнительный прием витамина D способствует улучшению окислительной способности мышечной ткани, повышая активность сукцинатдегид-

рогеназы и общего фосфорилирования, в то время как активность лактатдегидрогеназы, маркера анаэробного метаболизма, остается неизменной [30]. Помимо этого витамин D участвует в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки мышечных клеток и в синтезе белка в мышцах путем воздействия на экспрессию ряда регуляторных факторов [1]. J.J. Bass и соавт. продемонстрировали взаимосвязь между снижением экспрессии рецептора витамина D в мышцах и развитием атрофии мышц на фоне снижения мышечной функции, в то время как увеличение экспрессии рецептора витамина D сопровождалось формированием мышечной гипертрофии [31]. T.N. Kim и соавт. выявили прямую корреляцию между ИР, уровнем 25(ОН)D и СО у мужчин, в то время как у женщин ИР и повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка являлись значимыми факторами, предрасполагающими к развитию СО [32].

Влияние микробиома кишечника

В ряде работ показана прямая взаимосвязь между сниженным уровнем бифидобактерий (*Bifidobacterium*) и процессом старения. Данные изменения ученые связывают с нарастанием количества циркулирующих липополисахаридов, синтезируемых патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Более того, высокие концентрации эндотоксина ассоциированы не только с процессом старения, но и с наличием ожирения и диабета, что в дальнейшем может способствовать развитию дисбиоза, резистентности скелетных мышц к инсулину и повышенной эпителиальной проницаемости кишечника [33, 34]. Патогенетический механизм, лежащий в основе данных изменений, связан с тем, что липополисахариды, являясь маркером эндотоксемии, способствуют развитию резистентности скелетных мышц к инсулину за счет экспрессии провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-2 и ИЛ-6 [35]. Кроме того, воспалительные цитокины в ряде исследований продемонстрировали подавление синтеза белков скелетных мышц, что приводило к снижению мышечной массы и их функции [36, 37].

В последнее время активно обсуждается роль кишечного микробиома как эндокринного регулятора аппетита, способного вызывать развитие так называемой «анорексии старения» [38]. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении для выявления конкретных механизмов влияния дисбактериоза кишечника на развитие СО. Таким образом, снижение микробного разнообразия и усиление процессов старения несомненно оказывают значимое влияние на состояние и нормальную работу различных органов и систем человека, включая костно-мышечный аппарат. Однако до сих пор остается неясным, что является первоначальным патогенетическим звеном вышеописанных изменений: наличие дисбиоза кишечной микрофлоры или сам процесс старения [39].

Влияние неалкогольной жировой болезни печени

Жировая ткань, являясь активным эндокринным органом, секретирует гормоны, а именно – адипонектин и лептин, играющие жизненно важную роль как в регуляции чувствительности клеток к инсулину, так и в метаболизме глюкозы и липидов [40, 41]. Также адипонектин обладает антифибротическим, противовоспалительным и антистеатотическим действием [40]. Лептин же в свою очередь стимулирует звездчатые клетки печени, одновременно усиливая процессы фиброгенеза и воспаления. Вследствие гиперактивации звездчатых клеток печени происходит усиление синтеза лептина и каскада фиброгенеза, что в конечном итоге приводит к прогрессированию фиброза и развитию цирроза печени. Кроме того, данные патологические изменения в печени возникают и в результате активации синтеза трансформирующего фактора роста β в клетках Купфера [41].

Скелетные мышцы также действуют как эндокринный орган через аутокринные пути и секретируют ряд важных веществ – миокинов [42]. В частности, миостатин обладает эффектом липогенеза, способствуя увеличению массы жировой ткани и снижению секреции адипонектина. Кроме того, он оказывает влияние на белковое равновесие в клетках (протеолиз), что приводит к уменьшению мышечной массы [41]. В исследовании на животных было показано, что блокирование функции миостатина снижает резистентность клеток к инсулину, увеличивает массу скелетных мышц и предотвращает развитие неалкогольной жировой болезни печени. На основе данного доклинического исследования была выдвинута гипотеза о том, что основной механизм взаимодействия между мышцами, печенью и жировой тканью начинает действовать в скелетных мышцах с последующим влиянием как на жировую ткань, так и на клетки печени [43].

Терапевтические стратегии

Согласно совместному консенсусу Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Европейской ассоциации по изучению саркопенического ожирения (EASO), основная цель терапии СО – увеличение массы скелетных мышц и улучшение их функций [3]. Необходимо отметить, что в настоящее время гиподинамия характерна не только для пожилых людей, но и для молодого поколения, что дополнительно указывает на повышенный риск развития СО и у данной группы населения. В своем метаанализе, охватывающем 15 публикаций, K.J. Hsu и соавт. показали статистическую значимость положительного влияния аэробных упражнений и упражнений с отягощениями на следующие параметры:

- снижение жировой массы испытуемых [средняя абсолютная разница (MD) -2,99 кг; 95% доверительный интервал (ДИ) от -4,39 до -1,59 кг; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$];
- увеличение силы хвата (MD 2,94 кг; 95% ДИ 0,45–5,43; $p = 0,02$; $I^2 = 73\%$; $p = 0,001$);

- увеличение скорости ходьбы (MD 0,2 м/с; 95% ДИ 0,07–0,33; $p = 0,002$; $I^2 = 85\%$; $p < 0,0001$) [44].

J.A. Batsis и D. T. Villareal [45], а также Д.П. Курмаев и соавт. в своей недавней работе [46] сформулировали основные стратегии лечения СО, включающие в себя ограничение калорийности, прием белковых добавок, аэробные упражнения и упражнения с отягощениями. Более того, авторы предложили новые методы лечения, включающие применение тестостерона, селективных модуляторов рецепторов андрогенов, ингибиторов миостатина, аналогов грелина, витамина К и терапию мезенхимальными стволовыми клетками. Однако указанные стратегии нуждаются в дополнительной клинической апробации, прежде чем можно будет рекомендовать использовать их в повседневной врачебной практике.

В настоящее время активно обсуждается использование вибрационного метода для уменьшения мышечной слабости у пациентов с СО. Несмотря на то что в опубликованных источниках у пациентов с СО установлен положительный эффект вибротерапии, при внедрении данного метода в клиническую практику необходима осторожность из-за ограниченной доказательности публикаций по данной теме.

Особенности диетотерапии

С целью уменьшения выраженности СО, с одной стороны, необходимо способствовать увеличению мышечной массы, а с другой – воздействовать на снижение жировой массы [26]. Однако при планировании диетического вмешательства в образ жизни пожилых людей следует помнить, что диета с ограничением калорийности рациона может приводить к потере массы скелетных мышц. Так, во время исследования D. Villareal и соавт. средняя потеря жировой массы у пожилых участников с ожирением после гипокалорийной диеты составила 7,1 кг ($p < 0,001$) при снижении энергоемкости питания на 500–750 ккал в день в течение 52 нед. Потеря жировой массы тела сопровождалась снижением массы скелетных мышц на 3,2 кг ($p < 0,001$) [47]. Более того, в ряде работ показано, что около 25% потерянной с помощью гипокалорийной диеты массы тела у пожилых людей с ожирением приходится на скелетные мышцы, что крайне нежелательно при СО [48, 49].

Изучение влияния диетического вмешательства на ожирение с участием 104 пожилых людей (старше 65 лет) с СО показало, что трехмесячная гипокалорийная диета с высоким содержанием белков (1,2 г/кг массы тела) приводит к небольшому увеличению индекса мышечной массы, тогда как гипокалорийная диета с низким содержанием белка (0,8 г/кг массы тела) – напротив, к значительному его снижению [50].

Из-за отсутствия долгосрочных интервенционных исследований оптимального потребления белка для пациентов с СО принято считать, что потребление белка в количестве не менее чем 1,0–1,2 г/кг массы тела, вероятно, является наилучшим для поддержания мышечной массы в изучаемой популяции, чтобы компенсировать

возникшую анаболическую резистентность, особенно явно проявляющуюся в периоды дефицита энергии [49].

Е. Samaiani и соавт. в своей недавней работе изучали влияние очень низкокалорийной кетогенной диеты (Very Low Calorie Ketogenic Diet, VLCKD) в сочетании с интервальными тренировками на течение СО у пациентов в возрасте от 50 до 70 лет. Следует заметить, что VLCKD предполагает энергоемкость питания менее 800 ккал/сут при потреблении белка около 1,2–1,5 г/кг идеальной массы тела. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с СО такой комбинированный подход способствовал заметному улучшению липидного и гликемического профиля с доказанным кардиометаболическим защитным эффектом [51].

Аминокислотные добавки

В ряде работ продемонстрирована высокая эффективность сывороточного белка в стимуляции постпрандиального синтеза мышечного белка у пожилых мужчин. Авторы объясняют данный результат быстрым перевариванием и кинетикой всасывания сывороточного белка, а также высоким содержанием в нем лейцина [52, 53]. Действие последнего связано с прямым влиянием на анаболизм скелетных мышц посредством активации механистической мишени передачи сигналов рапамицинового комплекса 1 (mTORC1) [54]. Е. Cereda и соавт. показали, что потребление 2,0–2,5 г/сут лейцина, полученного из животных источников, улучшает постпрандиальный синтез мышечного белка у пожилых мужчин с саркопенией. В исследовании был также выявлен значительный положительный эффект совместного приема добавок сывороточного белка, лейцина и витамина D [55].

Кроме того, для оптимального стимулирования синтеза мышечного белка, вероятно, важен режим приема белка с пищей. Исследование, в котором было проанализировано пищевое поведение у 1279 пожилых людей, показало, что около 80% пищевого белка потреблялось во время трех основных приемов пищи, из которых большая часть приходилась на ужин [56]. Интересно, что более равномерное распределение потребления белка с пищей – через каждые 3–4 ч («распределенная диета») – приводило к более высокой скорости синтеза мышечного белка у исследуемых (25%; $p=0,003$) и ассоциировалось с увеличением массы скелетных мышц, мышечной силы и физической работоспособности [57].

Анаболические стероиды

В настоящее время активно изучается возможность использования тестостерона и селективных модуляторов андрогенных рецепторов (SARM) для лечения СО. Анаболические стероиды являются важными регуляторами состава тела, увеличивая мышечную и костную массу за счет стимуляции инсулиноподобного фактора роста 1 и уменьшая уровни маркеров воспаления [58]. Систематический обзор S. Bhasin и соавт. показал, что добавление тестостерона ослабляет такие характери-

стики саркопении, как снижение мышечной массы и силы хвата [59]. К. Sakuma и соавт. в недавней публикации отметили, что у пожилых мужчин, получавших высокие дозы тестостерона, действительно наблюдалось значительное увеличение мышечной силы. Однако они подчеркнули опасность того, что потенциальный риск может перевешивать пользу. Так, например, увеличивается риск тромботических осложнений, апноэ во сне, рака простаты [58].

Новые нестероидные соединения, называемые селективными модуляторами андрогенных рецепторов (SARM), проявляют тканеселективную активность, улучшенные фармакокинетические свойства, имеют меньше системных побочных эффектов. Двойное слепое исследование фазы II энобосарма, нестероидного SARM, показало улучшение физических функций (скорости подъема по лестнице) у здоровых пожилых мужчин и женщин при приеме препарата в дозе 3 мг ($p=0,013$) [60].

О. Supasindh и соавт. оценивали прием оксиметолон – более мягкого анаболического стероида – в 24-недельном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с участием 43 пациентов, находящихся на гемодиализе; они наблюдали значительное увеличение мышечной массы и улучшение субъективных показателей физической функции и силы хвата. Авторы объясняют данный результат гипертрофией мышечных волокон I и II типа, возникшей на фоне приема оксиметолон [61].

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности использования анаболических стероидов и их аналогов в терапии саркопении, а результаты опубликованных работ противоречивы.

Ингибиторы миостатина

Ряд ученых оценивали эффекты ингибирования миостатина на моделях мышечных заболеваний, таких как раковая кахексия, хроническая болезнь почек, мышечная дистрофия Дюшенна и боковой амиотрофический склероз [58].

Применяя **моноклональное антитело против миостатина (Y2495655)**, L. Woodhouse и соавт. выявили дозозависимое и значительное увеличение мышечной массы у 400 пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава на 8-й и 16-й неделе РКИ по сравнению с группой плацебо [62]. С. Becker и соавт. также провели РКИ со случайной выборкой участников – ослабленных пожилых людей в возрасте 75 лет и старше из разных стран (США, Франция и Австралия). Им ввели подкожно моноклональное антитело против миостатина (LY2495655: LY, 315 мг). Через 24 нед было продемонстрировано значительное увеличение среднего изменения мышечной массы по сравнению с группой плацебо. Кроме того, изучаемые функциональные характеристики существенно улучшились по сравнению с исходным уровнем [63].

Основываясь на приведенных результатах, можно сделать вывод, что ингибирование миостатина с помощью

специфических антител может стать эффективной терапевтической стратегией при лечении саркопении и СО.

В настоящее время ученых особенно интересует роль **дифференцировочного фактора роста (GDF11)**, который похож на миостатин аминокислотной последовательностью, рецепторами и сигнальными путями. Так, ранние исследования показали, что GDF11, как и миостатин, ингибирует пролиферацию сателлитных клеток, индуцирует дифференцировку и ингибирует регенерацию мышц [58]. Однако в дальнейшем было обнаружено, что повышенный уровень GDF11 является фактором риска развития слабости и сердечно-сосудистых событий [64]. Указанные противоречивые данные относительно роли GDF11, возможно, способствовали использованию *E. coli* для создания рекомбинантного белка GDF11 [65]. *E. coli* не имеет окислительной среды и поэтому не может образовывать дисульфидную связь, соединяющую два мономера GDF11.

Последующие исследования возможности применения рекомбинантного белка GDF11, продуцируемого кишечной палочкой, могут сыграть решающую роль в его использовании как перспективного кандидата для терапии СО.

Полифенолы

Чай (*Camellia sinensis*), особенно зеленый, который в основном состоит из **катехинов**, содержит большое количество фенольных гидроксильных групп (-ОН). Существует четыре мономера катехинов: галлат эпигаллокатехина (EGCG), эпикатехин (EC), эпигаллокатехин (EGC) и галлат эпикатехина (ECG). Недавно было проведено двойное слепое контролируемое исследование с участием 62 мужчин старшего возраста с саркопенией для изучения воздействия зеленого чая на мышечные показатели. В результате получено значительное увеличение содержания фоллистатина, соотношения фоллистатин/миостатин и мышечной силы (жим ногами и жим от груди) в группе тренировок с отягощением по сравнению с итогами в других группах [66].

Олигонол (экстракт личи), богатый фенольными соединениями (флавонолами), предотвращает повреждение почек, вызываемое диабетом и ожирением, диетой с высоким содержанием жиров [58]. Добавление олигонола, по данным исследований, снижает экспрессию PGC-1 α и Mfn2 и увеличивает экспрессию LC3-II, p62 и ATG13, а также способствует накоплению аутофагосом и лизосом [67]. Стоит отметить, что существуют многочисленные исследования, посвященные влиянию добавок экстракта зеленого чая (EC, EGCG, олигонола и т.д.) на митохондрии и мышечные волокна, но почти все они проводились на экспериментальных животных.

Доказательств влияния катехинов на пациентов с СО недостаточно, и для определения уровней безопасности, биодоступности и эффективности зеленого чая необходимо провести несколько РКИ с участием пациентов с СО.

В большинстве экспериментов по добавлению **изофлавонов** *in vivo* они использовались в количествах, превышающих 1% от пищевого рациона, которые лю-

дям трудно употреблять с каждым приемом пищи. Следовательно, тестирование эффектов изофлавонов в такой дозе может оказаться бессмысленным [58].

Согласно исследованиям, прием **даидзеина** оказывал благотворное влияние на состояние мышц у пожилых женщин. Так, 8-пренилнارينгенин, обладающий эстрогенным действием, сходным с даидзеином, вероятно, ингибирует атрофию скелетных мышц, вызванную денервацией, стимулируя фосфорилирование Akt.

Кверцетин, в большом количестве содержащийся в овощах и фруктах, оказывает ингибирующее действие на АФК. Поскольку АФК активируют пути NF- κ B и Foxo и индуцируют экспрессию убиквитинлигазы E3, способность кверцетина приостанавливать мышечную атрофию привлекла внимание ученых. Было показано, что прием кверцетина мышами с денервированными задними конечностями снижает экспрессию атрогина-1 и MuRF-1 в икроножной мышце и предотвращает потерю массы скелетных мышц [68]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления точной роли даидзеина, кверцетина и AglyMax в старении мышц.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Противовоспалительное действие омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) общепризнано. Оно связано со снижением уровня провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , в крови [58]. В свою очередь подавление воспаления может быть одним из механизмов борьбы с СО. Более того, было продемонстрировано, что добавки омега-3 ПНЖК в рацион вызывают изменения в экспрессии генов, которые способствуют анаболизму скелетных мышц за счет снижения экспрессии пути ингибирования mTOR [58]. Таким образом, омега-3 ПНЖК обладают потенциалом преодоления возрастной анаболической резистентности посредством усиления передачи сигналов mTOR.

Взаимосвязь между потреблением омега-3 ПНЖК с пищей и физической работоспособностью изучалась в ходе перекрестного когортного исследования в Хартфордшире с участием 2893 мужчин и женщин в возрасте 59–73 лет. В нем выявлена прямая корреляция между каждой дополнительной порцией жирной рыбы и увеличением силы хвата вне зависимости от пола исследуемых [69]. Однако важно отметить, что в недавно принятых консенсусных рекомендациях Азиатской рабочей группы по саркопении (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) подчеркнуто, что в настоящее время еще недостаточно доказательств, подтверждающих выводы о пользе диетического/дополнительного потребления липидов, в том числе омега-3 ПНЖК, для здоровья мышечной ткани, что особенно важно для пациентов с СО [21].

Лекарственные средства для снижения массы тела

Особую тревогу у специалистов при использовании медикаментозных средств для снижения массы тела

вызывает риск усугубления саркопении и потери скелетной мышечной массы. Это может быть связано с ограничением поступления питательных веществ, не обеспечивающих пластических и функциональных потребностей организма, и при неконтролируемой потере массы тела в целом [70]. Потеря мышечной массы сопряжена с ухудшением чувствительности к инсулину, снижением основного обмена, уменьшением плотности костной ткани и повышенным риском развития саркопении, а также, согласно последним данным, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [71, 72]. У пожилых пациентов и женщин в менопаузе потеря мышечной массы может также усугублять клиническое течение остеоартроза, остеопороза и даже депрессии [73]. Интересно, что определенные классы фармакологических препаратов, применяемых для лечения ожирения, также могут способствовать снижению мышечной массы: согласно данным исследований, на фоне приема агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 может происходить снижение не только жировой, но и мышечной массы [74]. Важно также отметить, что бариатрическая хирургия, безусловно, демонстрирующая высокую эффективность в снижении массы тела, также сопровождается снижением сухой массы тела на 12–22%, что может быть связано с дефицитом белка, микронутриентов, кальция и витамина D [75, 76]. В связи с этим в контексте терапии ожирения все больше внимания уделяется не просто снижению массы тела, а рекомпозиции ее состава, преимущественно за счет уменьшения висцеральной жировой ткани при сохранении или приросте мышечной массы. Таким образом, суть метаболической реконфигурации – качественное улучшение структуры тела при одновременной коррекции параметров углеводного и жирового обмена, что обеспечивает устойчивое снижение риска развития СД2, сердечно-сосудистых осложнений и остеометаболических нарушений [74].

Препарат тирзепатид, представитель новейшего класса двойных агонистов инкретиновых рецепторов (глюкозозависимого инсулиноотропного пептида и глюкагоноподобного пептида 1), является первым средством фармакотерапии ожирения, для которого документально подтвержден эффект улучшения состава тела, включая достоверное увеличение доли мышечной массы [75]. Этот феномен выделяет твинкретиновую терапию в особую категорию вмешательств, способных одновременно воздействовать на энергетический обмен, контроль аппетита и композицию тканей.

На территории Российской Федерации в январе 2025 г. компания «ПРОМОМЕД РУС» зарегистрировала первый воспроизведенный отечественный препарат Тирзетта® (тирзепатид) по двум показаниям: для лечения пациентов с плохо контролируемым СД2 в виде монотерапии или в качестве дополнения к другим сахароснижающим препаратам и для лечения пациентов с избыточной массой тела и наличием как минимум одного связанного сопутствующего заболевания (дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, предиа-

бет или СД2 и т.д.), а также для лечения пациентов с ожирением в качестве дополнительной терапии при соблюдении диеты с пониженным содержанием калорий и увеличении физической активности [77].

Преимуществом Тирзетты® является ее исключительный состав, содержащий только активное вещество тирзепатид и буферный раствор, без консервантов. Отсутствие в составе потенциально реактогенных компонентов, таких как фенол или бензиловый спирт, минимизирует риск аллергических реакций и местного раздражения. Полный цикл производства на российских площадках обеспечивает строгий многоступенчатый контроль качества, гарантируя высокую степень чистоты субстанции и стабильность биологической активности препарата. Особого внимания заслуживает инновационная система доставки препарата – уникальный одноразовый автоинжектор, который существенно упрощает процесс введения. Такая форма выпуска позволяет избежать типичных ошибок дозирования, облегчает применение для пациентов с ограниченными моторными возможностями и снижает психологический барьер в отношении терапии, что существенно повышает приверженность лечению. Устройство не требует дозировки вручную и активируется одним нажатием. Такая простота использования делает лечение максимально удобным и безопасным даже вне медицинских учреждений. Стартовая доза препарата составляет 2,5 мг один раз в неделю. Далее следует планомерное повышение на 2,5 мг каждые 4 нед до достижения терапевтических доз (3–5, 10 или 15 мг – в зависимости от индивидуальной переносимости и целей терапии). Такой постепенный подход обеспечивает хорошую переносимость и снижает частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Сочетание фармакологических преимуществ тирзепатида с технологическими и производственными особенностями Тирзетты® делает этот препарат важным инструментом в лечении метаболических заболеваний. Отечественное производство, соответствующее требованиям GMP и международным стандартам, не только гарантирует стабильную доступность в аптечных сетях, но и позволяет адаптировать поставки под растущий спрос со стороны медицинского сообщества и пациентов.

Перспективы твинкретиновой терапии связаны с ее многоуровневым воздействием на патогенез ожирения, включая долгосрочную модуляцию нейрогуморальной регуляции аппетита, потенциальное снижение сердечно-сосудистых рисков и возможность персонализированного подхода на основе индивидуальных метаболических параметров. Таким образом, тирзепатид, и в частности Тирзетта®, знаменует новый этап в терапии ожирения – переход от простого снижения массы тела к комплексной метаболической коррекции с улучшением долгосрочных клинических исходов.

Заключение

СО у мужчин представляет собой сложный, многофакторный эндокринно-метаболический синдром, со-

ТИРЗЕТТА® (тирзепатид)

Результат, вдохновляющий каждого



- Способствует снижению массы тела и улучшению обмена веществ^{2,3}
- Направленное действие на жировую ткань увеличивает долю мышечной массы^{* 2,3}
- Одноразовый автоинжектор¹
- Не содержит консервантов: фенола и бензилового спирта¹

1 дозировка
упаковка
месяц применения

1. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)
2. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2410819
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022;387:205-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038

* оценка динамики доли мышечной массы в % в структуре тела на фоне снижения массы тела

РУ ЛП-№(008551)-(РГ-РУ) от 23.01.2025

Информация предназначена только для специалистов в области медицины и фармации.

Для более полной информации просьба ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 107/2,
тел.: +7 (495) 640-25-28; факс: +7 (495) 640-25-27

На правах рекламы

четающий признаки возрастного андрогенного дефицита, митохондриальной дисфункции, хронического воспаления и нарушений энергетического обмена. Совокупность этих процессов приводит к снижению мышечной массы и силы на фоне избыточного накопления жировой ткани, что способствует развитию ИР, остеосаркопенического синдрома и повышению сердечно-сосудистого риска. Современные диагностические критерии и методы оценки состава тела позволяют выявлять СО на ранних стадиях. Коррекция состояния требует комплексного подхода, включающего физическую активность с преобладанием силовых нагрузок, оптимизацию белкового рациона, восполнение дефицита витамина D, нормализацию уровня тестостерона и использование современных препаратов для снижения

массы тела с положительным эффектом в отношении сохранения мышечной массы. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения патогенетических механизмов и разработки персонализированных терапевтических стратегий, направленных на восстановление мышечной массы, улучшение метаболического профиля и профилактику осложнений, ассоциированных с СО у мужчин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, доц. каф. диабетологии и диетологии ИМ и ДПО, зав. отд. по оказанию диетологической помощи ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0327-4619; SPIN-код: 9315-0722

Демидова Виктория Викторовна – врач-диетолог, ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: vicky-quikky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8070-2322

Поступила в редакцию: 15.10.2025

Поступила после рецензирования: 22.10.2025

Принята к публикации: 23.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Fatima Kh. Dzgoeva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0327-4619; SPIN-code: 9315-0722

Viktoria V. Demidova – nutritionist, Endocrinology Research Centre. E-mail: vicky-quikky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8070-2322

Received: 15.10.2025

Revised: 22.10.2025

Accepted: 23.10.2025



Нейтрофильные внеклеточные ловушки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы

И.В. Друк¹✉, Д.Г. Новиков¹, А.Н. Золотов¹, Н.А. Кириченко¹, Е.А. Кирх¹, В.В. Ходус²,
А.В. Индутный¹, Д.И. Трухан¹, Е.А. Сорокина², Н.А. Ромашова²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть №9», Омск, Россия

✉drukinna@yandex.ru

Аннотация

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из самых тяжелых и трудно управляемых осложнений сахарного диабета, проявляющееся инфекцией, язвой и/или нейроостеоартропатией (НОА). НОА – наиболее значимый фактор риска трофических язв стопы. Факторы риска, генетические маркеры, скрининговые показатели активной стадии, как и ремиссии, НОА в полной мере не изучены. Этот вариант СДС рассматривается как воспалительный процесс у людей с периферической полинейропатией, который приводит к повреждению костей, суставов и мягких тканей (возможно, у людей с генетическими факторами риска). Оценка функционального состояния нейтрофилов в аспекте нетоза при различных вариантах СДС представляется актуальной и перспективной задачей с научной и практической точек зрения. В статье представлены результаты исследования нетоза у пациентов с СДС (трофические язвы, НОА).

Ключевые слова: диабет, нетоз, нейтрофильные ловушки, синдром диабетической стопы, нейроостеоартропатия.

Для цитирования: Друк И.В., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Кирх Е.А., Ходус В.В., Индутный А.В., Трухан Д.И., Сорокина Е.А., Ромашова Н.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 17–23. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00688

Investigation of neutrophil extracellular traps in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy and diabetic foot syndrome

Inna V. Druk¹✉, Dmitry G. Novikov¹, Alexander N. Zolotov¹, Nikolay A. Kirichenko¹, Elizabeth A. Kirkh¹,
Vladimir V. Hodus², Anton V. Indutny¹, Dmitry I. Trukhan¹, Elena A. Sorokina², Natalia A. Romashova²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Clinical Health Unit No. 9, Omsk, Russia

✉drukinna@yandex.ru

Abstract

Diabetic foot syndrome is one of the most severe and difficult-to-manage complications of diabetes mellitus, manifested by infection, ulcer, and/or neuroosteoarthropathy. Neuroosteoarthropathy is the strongest risk factor for trophic foot ulcers. Risk factors, genetic markers, screening indicators of the active stage, as well as remission, and neuroosteoarthropathy have not been fully studied. This type of diabetic foot syndrome is considered as an inflammatory process in people with peripheral polyneuropathy, which leads to damage to bones, joints and soft tissues, possibly in people with genetic risk factors. Assessment of the functional state of neutrophils in the aspect of netosis in various variants of diabetic foot syndrome seems relevant and promising from a scientific and practical point of view. The article presents the results of a study of netosis in patients with diabetic foot syndrome (trophic ulcers, neuroosteoarthropathy).

Keywords: diabetes, netosis, neutrophil traps, diabetic foot syndrome, neuroosteoarthropathy.

For citation: Druk I.V., Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko O.N., Kirkh E.A., Hodus V.V., Indutny A.V., Trukhan D.I., Sorokina E.A., Romashova O.N. Investigation of neutrophil extracellular traps in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy and diabetic foot syndrome. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 17–23 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00688

Введение

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), распространенность сахарного диабета (СД) в мире на 2025 г. составляет 589 млн человек в возрасте 20–79 лет, что соответствует 11,1% населения этой возрастной группы. Прогнозируется увеличение распространенности СД к 2050 г. до 852,5 млн человек, что составит 45%, на фоне увеличения прогнозируемой общей численности населения планеты на 25% [1]. В Европе распространенность СД на 2024 г. оценивают в 9,8% населения. По данным IDF, Российская Федерация входит в топ-5 европейских

стран по абсолютной численности больных СД (7,6 млн) [1]. Однако, по данным ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии, общее число пациентов с СД в РФ на 01.01.2025 составило 5 463 982 человека (3,5% населения), из них 92,4% представлены пациентами с СД 2-го типа (СД2), 5,5% – пациентами с СД 1-го типа (СД1) [2].

Следует обратить внимание, что, по данным IDF, в 2024 г. в мире среди взрослого населения 42,8% (251,7 млн человек) имеют недиагностированный СД [1]. Действительно, ранее было показано, что в регистре фиксируются только выявленные случаи СД, а число случаев недиагностированного СД составляет при-

мерно половину от общего числа пациентов (46%), что подтверждается результатами масштабного национального эпидемиологического исследования NATION, по данным которого, фактическая распространенность СД2 при активном скрининге по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в 2 раза выше регистрируемых цифр и составляет 5,4% населения РФ [3]. Таким образом, в мире значительная часть пациентов, имея недиагностированный СД, не получают лечение и подвергаются повышенному риску развития диабетических осложнений и преждевременной смерти. Глобальные демографические изменения, характеризующиеся постарением населения и тенденциями увеличения длительности жизни с СД, поддерживают актуальность проблемы хронических осложнений СД.

Диабетическая нейропатия (ДН) – одно из наиболее распространенных осложнений СД. По данным анализа динамики распространенности диабетических осложнений и их терминальных форм за период 2010–2022 гг., отмечена стабилизация распространенности диабетической нейропатии при СД1 на уровне 44,08–47,40%, при СД2 – 22,31–23,75% [4]. В настоящее время не существует специфического лечения, способного обратить вспять повреждение нервов. Контроль уровня глюкозы может эффективно предотвратить периферическую ДН и сердечно-сосудистую вегетативную нейропатию при СД1, незначительно замедлить их прогрессирование при СД2, но не может обратить вспять потерю нейронов. Контроль других модифицируемых факторов риска (включая массу тела, уровень липидов и артериальное давление) может помочь предотвратить прогрессирование ДН при СД2 и замедлить прогрессирование заболевания при СД1 [5].

Наличие периферической сенсорной нейропатии является наиболее распространенной причиной синдрома диабетической стопы (СДС), реже регистрируются ишемическая и нейроишемическая формы СДС. К нейропатическим формам СДС относят трофическую язву стоп и диабетическую нейроостеоартропатию (НОА). СДС – одно из наиболее тяжелых и трудно управляемых осложнений СД. СДС определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей разной степени тяжести [2].

Согласно оценкам Глобального исследования бремени болезней, 199 млн человек страдают заболеваниями стоп, связанными с СД [6]. Примерно у 34% пациентов с СД в течение жизни развивается язва стопы. Примерно 20% пациентов с диабетической язвой стопы нуждаются в госпитализации, и от 15 до 20% госпитализированных пациентов подвергаются ампутации нижних конечностей [7].

СДС, возникающий в основном в результате ДН, представляет собой сложную проблему, которая приводит к значительной заболеваемости и становится все более серьезным бременем для здравоохранения. В ходе многоцентрового исследования было установ-

лено, что ДН является причиной язв у 78% людей с СД, а также что у 63% участников наблюдалась триада периферической сенсорной нейропатии, незначительной травмы и деформации стопы [5]. Недавний обзор показал, что 5-летняя смертность при НОА, язвах на стопе, малых и больших ампутациях составляет 29,0; 30,5; 46,2 и 56,6% соответственно [7]. Деформации костей и суставов, возникающие в результате активного течения НОА, предрасполагают к образованию язв и инфицированию, что значительно повышает риск ампутации нижней конечности. НОА – наиболее сильный фактор риска трофических язв стопы: развивающиеся вследствие НОА деформации стопы повышают риск хронических язв на стопе и ампутации нижней конечности в 15–40 раз [8]. Сочетание деформации, ограниченной подвижности, частых инфекций и госпитализаций оказывает значительное влияние на повседневную жизнь пациентов не только в физическом, но и в психологическом плане [9].

Истинная распространенность НОА неизвестна, в основном потому, что отсутствие боли при периферической ДН часто влияет на время обращения за медицинской помощью. В предыдущих исследованиях, проведенных в нескольких группах населения, сообщалось о распространенности СДС в диапазоне от 0,04 до 0,3–0,5% пациентов с СД. По некоторым зарубежным данным, распространенность НОА составляет 0,56–0,79%, а заболеваемость – 6,4–9,5 на 10 тыс. человек с СД [10, 11]. Факторы риска, генетические маркеры, скрининговые показатели НОА в полной мере не изучены [8, 12], что затрудняет раннее выявление и разработку эффективных методов профилактики. В современной зарубежной научной литературе появились работы, посвященные роли нейтрофилов в патогенезе СДС, а именно – исследованию функциональной активности нейтрофилов, формированию этими клетками внеклеточной ловушки (нетоз). Оценка функционального состояния нейтрофилов в аспекте нетоза при различных вариантах СДС представляется актуальной и перспективной задачей с научной (установления роли в патогенезе) и практической (в аспекте верификации активности НОА) точек зрения.

Цель исследования – оценить способность нейтрофилов периферической крови к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у пациентов с диабетическими поражениями стопы.

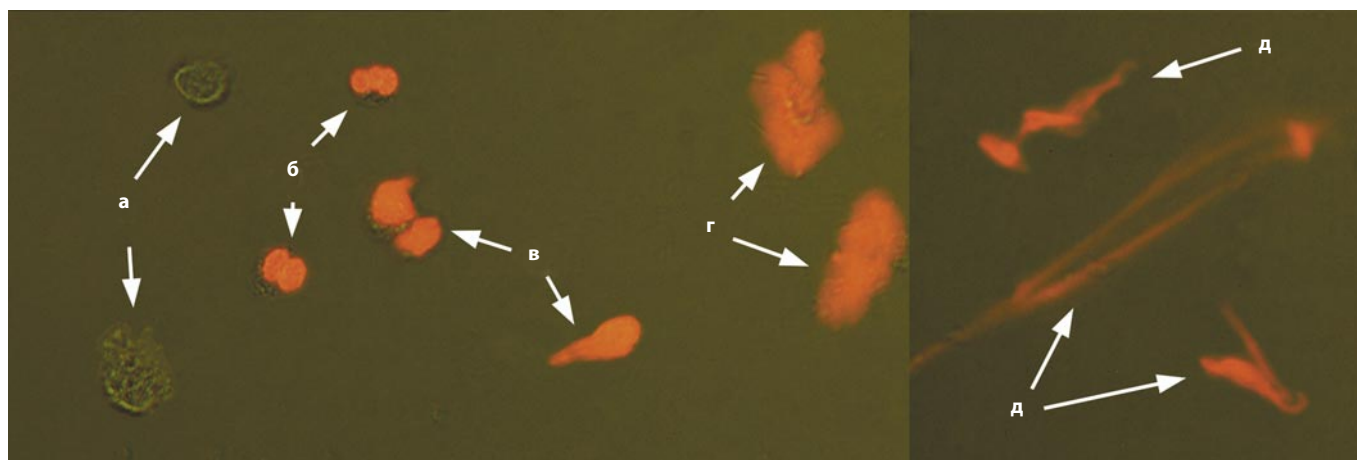
Материалы и методы

Способность нейтрофилов периферической крови к формированию НВЛ исследовали у здорового волонтера, у пациента с СД2, СДС, некрозом I пальца правой стопы, трофической язвой в области культи I пальца правой стопы (пациент с СДС – пациент 1) и у пациента с СД2, диабетической НОА справа, подострой стадии, экзартикуляцией V пальца левой стопы (пациент с СДС и НОА – пациент 2).

Выделение нейтрофилов проводили из гепаринизированной периферической венозной крови с использо-

Рис. 1. Интактные нейтрофилы (а), активированные нейтрофилы (б), клетки раннего нетоза (в), облаковидные НВЛ (г), нитевидные НВЛ (д). Люминесцентная микроскопия, ув. 600.

Fig. 1. Intact neutrophils (a), activated neutrophils (b), cells of early NETosis (c), nebulous NETs (d), filiform NETs (e). Luminescence microscopy, x600.



ванием двойного градиента плотности фиколла-верографина (верхний слой – 1,077, нижний – 1,105). Нейтрофилы собирали на границе между слоями градиента, после чего дважды отмывали физиологическим раствором. Концентрацию клеток доводили до 5000 кл/мкл.

Для стимуляции нейтрофилов к формированию ими внеклеточных ловушек отдельно использовали два активатора: 1) смесь бактерий *Lactobacillus* (*L.*) *reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*, которую разводили в физиологическом растворе в концентрации $2,5 \times 10^9$ бактерий на 1 мл раствора; 2) раствор тромбина с активностью 9 МЕ/мл (набор «Тромбин-реагент»; НПО «Ренам», Россия). Отношение объема каждого из стимуляторов к объему взвеси нейтрофилов составляло 1:10.

После 30-минутной инкубации с каждым из активаторов при 37 °С готовили препараты по методу «раздавленной капли». На предметное стекло наносили 8 мкл суспензии нейтрофилов, добавляли 2,5 мкл йодида пропидия (0,1 мг/мл) и аккуратно накрывали покровным стеклом (24×48×0,17 мм). Препараты анализировали с помощью комбинированного освещения: галогенового проходящего и испускаемого флуоресцентного света (возбуждение – 450–480 нм, эмиссия – от 515 нм). Проводили подсчет абсолютного числа нитевидных НВЛ, облаковидных НВЛ, клеток раннего нетоза, активированных и интактных нейтрофилов (рис. 1). Способность нейтрофилов к формированию НВЛ оценивали путем расчета процентного соотношения облаковидных и нитевидных НВЛ относительно общего числа флуоресцентно-позитивных (облаковидные и нитевидные НВЛ, клетки раннего нетоза, активированные нейтрофилы) и флуоресцентно-негативных (интактные нейтрофилы) объектов (см. рис. 1).

От обследуемых получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (21.04.2025).

Результаты

Пациенты 1 и 2 – люди пожилого возраста с анамнезом длительного течения СД2, множественными хроническими диабетическими микрососудистыми осложнениями и атеросклеротическими поражениями сосудов – поступили в отделение гнойной хирургии №2 для больных с критической ишемией нижних конечностей и диабетической стопы БУЗОО МСЧ №9 (заведующий отделением – В.В. Ходус) в марте 2025 г. со сходными основными жалобами на общую слабость, выраженные боли в ногах при ходьбе, в покое, в том числе ночные боли.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1 и 2. При проведении инструментального обследования по результатам мультиспиральной компьютерной томографии сосудов нижних конечностей у пациента 1 выявлены признаки стенозов левых бедренной, подколенной артерий, диффузного поражения артерий обеих голеней; у пациента 2 – признаки окклюзии левой задней большеберцовой артерии. При электронейромиографии в обоих случаях установлены признаки аксонального демиелинизирующего поражения, функционального поражения моторных волокон малоберцового и большеберцового нервов правой нижней конечности. У пациента 1 в феврале 2025 г. возник некроз I пальца стопы (проведена ампутация I пальца правой стопы с резекцией головки плюсневой кости), у пациента 2 в 2021 г. по поводу СДС проведена ампутация V пальца левой стопы, а в августе 2024 г. после травмы правой стопы верифицирована диабетическая НОА.

На момент поступления локальный статус (нижние конечности) пациентов имел следующие характеристики. Пациент 1: нижние конечности симметричны. Нарушены все виды чувствительности (вибрационная – 0, тактильная, болевая, температурная – снижены). Кожные покровы теплые на ощупь. Пульсация на бедренных и подколенных артериях сохранена с обеих сторон, на

Рис. 2. Рентгенография правой стопы пациента 2 в двух проекциях: выраженная деформация стопы; беспорядочное разрушение суставных участков костей предплюсны (кубовидной, I, II, III клиновидных костей); деструкция оснований всех плюсневых костей; отек мягких тканей стопы. Заключение: остеоартропатия Шарко.
Fig. 2. Right foot X-ray of patient 2, two views: severe foot deformity; chaotic destruction of articular surfaces of tarsal bones (cuboid bone, I, II, III sphenoid bones); destruction of the bases of all metatarsal bones; soft tissue edema of the foot. Conclusion: Charcot foot.



берцовых артериях и АТС – отсутствует. В области культи I пальца правой стопы – трофическая язва (некроз краевых лоскутов). На тыле левой стопы – трофическая язва (некроз тыла стопы размером 6,5×10 см с некрозом сухожилия разгибателя I пальца и вовлечением плюснефалангового сустава). Гиперкератоз на подошвах. Ногтевые пластины деформированы. Пациент 2 (рентгенография правой стопы – рис. 2): нижние конечности симметричные. Нарушены все виды чувствительности (вибрационная – 0, тактильная, болевая, температурная – снижены). Ампутационная культя V пальца левой стопы. Правая стопа умеренно отечна, свод уплощен, деформация костей плюсны, пролабирование кубовидной кости с формированием язвенного дефекта на подошвенной поверхности диаметром до 1 см, края раны плотные, гиперкератоз, скудное серозное отделяемое из раны. Пульсация на бедренных артериях сохранена, на подколенных артериях справа и слева – ослаблена, ниже – не определяется.

У пациентов с СД2, в отличие от здоровых доноров, наблюдалась повышенная способность нейтрофилов к образованию НВЛ при стимуляции как пробиотиком, так и тромбином (рис. 3–5). При этом нейтрофилы пациента с НОА (стопа Шарко) демонстрировали более

Таблица 1. Клинико-anamнестические данные обследованных пациентов Table 1. Clinical and medical history data of the surveyed patients		
Показатель	Пациент 1	Пациент 2
Пол	Женский	Мужской
Возраст, годы	71	62
Рост, см	158	176
ИМТ, кг/м ²	34,9	34,6
Длительность СД2	28 лет (с 1997 г.)	17 лет (с 2008 г.)
Осложнения диабета:		
ДН	ДПН, сенсомоторная форма	
диабетическая ретинопатия	Непролиферативная стадия	
диабетическая нефропатия	ХБП ст. 3б (рСКФ 40 мл/мин/1,73м ²), АЗ	ХБП ст. 2 (рСКФ 84 мл/мин/1,73м ²), АЗ
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	Атеросклероз сосудов нижних конечностей с окклюзией левой бедренной, подколенной артерий, диффузным поражением артерий голени	Атеросклероз сосудов нижних конечностей с окклюзией левой задней большеберцовой артерии
СДС	Нейроишемическая форма. Трофическая язва в области культи I пальца правой стопы. Wifi 2-1-1	Нейроишемическая форма. Диабетическая НОА справа, подострая стадия. Экзартикуляция V пальца левой стопы (2021)
Сахароснижающая терапия	Дапаглифлозин 10 мг/сут, базис-болюсная инсулинотерапия (114 ЕД/сут)	Гликлазид МВ 60 мг/сут, метформин 1,7 г/сут
Коморбидная и ассоциированная патология	Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий). Стеноз аортального клапана. Дислипидемия. Анемия смешанного генеза легкой степени. Ожирение 1-й ст.	Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. Ожирение 1-й ст.
Проведенное хирургическое лечение	Ампутация I пальца правой стопы с резекцией плюсневой кости	Резекция пролабирующей кубовидной кости справа. Пластическая реконструкция стопы
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ДПН – диабетическая полинейропатия, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление.		

Таблица 2. Результаты лабораторно-инструментального обследования

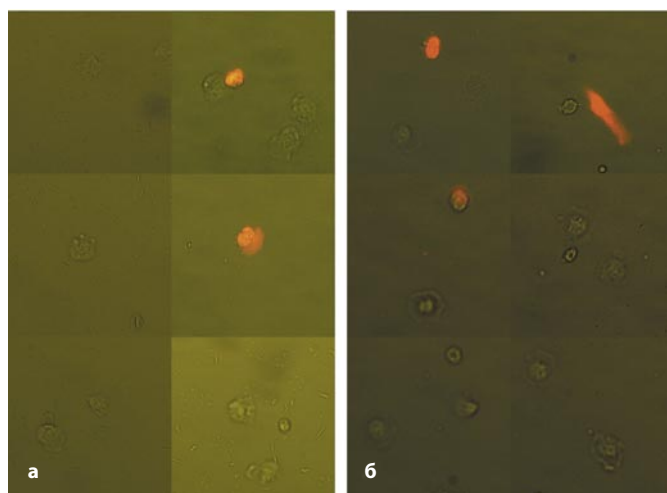
Table 2. Laboratory and instrumental testing results

Показатель	Пациент 1	Пациент 2
Биохимический анализ крови:		
белок общий, ммоль/л	71	72
ОХС, ммоль/л	4,3	6,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,47	3,89
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,79	1,47
ТГ, ммоль/л	2,6	1,79
креатинин, мкмоль/л	119	84
кальций, ммоль/л	2,4	2,54
калий, ммоль/л	5,6	3,94
натрий, ммоль/л	141	145
железо сыворотки, ммоль/л	4,2	13,5
АЛТ, Ед/мл	10	11
АСТ, Ед/мл	23	9
HbA _{1c} достигнутый/целевой, %	7,2 (<8,0)	6,8 (<7,5)
Общий анализ крови:		
Hb, г/л	90	123
эритроциты	$3,3 \times 10^{12}/л$	$4,43 \times 10^{12}/л$
лейкоциты	$8,2 \times 10^9/л$	$8,1 \times 10^9/л$
тромбоциты	$193 \times 10^9/л$	$241 \times 10^9/л$
СОЭ, мм/ч	64	32

Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Рис. 3. Пример полей зрения после воздействия стимулятора на нейтрофилы здорового волонтера. Люминесцентная микроскопия, ув. 600: а – активация нейтрофилов пробиотиком; б – активация нейтрофилов тромбином.

Fig. 3. An example of fields of view after the exposure of neutrophils of healthy volunteer to stimulator. Luminescence microscopy, x600: a – activation of neutrophils by probiotic; b – activation of neutrophils by thrombin.



выраженное формирование нитевидных НВЛ по сравнению с нейтрофилами пациента с СДС (рис. 4, 5).

Особый интерес представляла реакция нейтрофилов пациента со стопой Шарко на стимуляцию тромбином: в этом случае наблюдалось образование протяженных нитевидных НВЛ, объединявших как активированные,

Рис. 4. Пример полей зрения после воздействия стимулятора на нейтрофилы пациента 1. Люминесцентная микроскопия, ув. 600. а – активация нейтрофилов пробиотиком; б – активация нейтрофилов тромбином.

Fig. 4. An example of fields of view after the exposure of neutrophils of patient 1 to stimulator. Luminescence microscopy, x600: a – activation of neutrophils by probiotic; b – activation of neutrophils by thrombin.

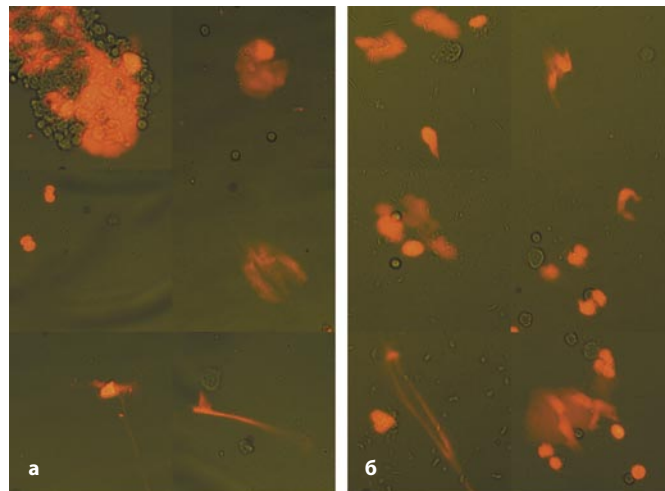
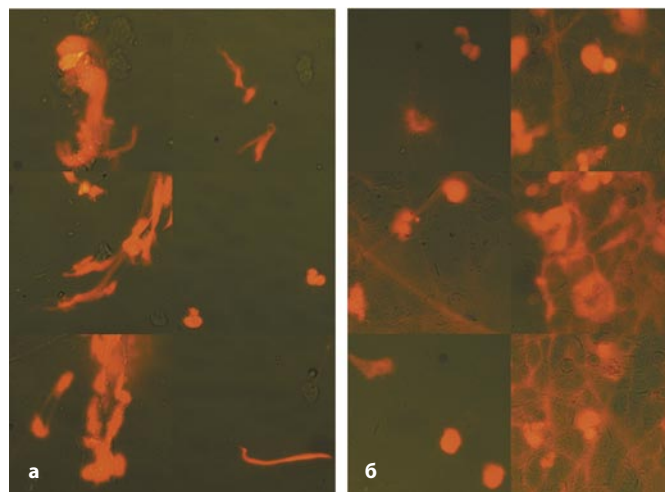
**Рис. 5. Пример полей зрения после воздействия стимулятора на нейтрофилы больного СД2 с НОА (пациент 2). Люминесцентная микроскопия, ув. 600: а – активация нейтрофилов пробиотиком; б – активация нейтрофилов тромбином.**

Fig. 5. An example of fields of view after the exposure of neutrophils of the patient with type 2 diabetes mellitus and NOA (patient 2) to stimulator. Luminescence microscopy, x600: a – activation of neutrophils by probiotic; b – activation of neutrophils by thrombin.



так и интактные нейтрофилы в крупные агрегированные структуры, занимающие несколько полей зрения. В случае же стимуляции пробиотиком у данного пациента преобладали нитевидные НВЛ увеличенной площади по сравнению с таковыми у пациента с СДС (см. рис. 5).

При микроскопии препаратов нейтрофилов пациента 1 после активации пробиотиком выявлялись единичные плотные агрегаты НВЛ, а также облаковидные НВЛ, клетки раннего нетоза и активированные нейтрофилы. После стимуляции тромбином в этой группе отмечалось значительное увеличение количества облаковидных НВЛ, клеток раннего нетоза и активированных

нейтрофилов по сравнению с воздействием пробиотика (см. рис. 3).

У пациента с НОА (пациент 2) пробиотик индуцировал образование НВЛ менее интенсивно, чем тромбин, однако его стимулирующий эффект превышал таковой у пациента с СДС (см. рис. 3, 4). У пациента 2 после пробиотической стимуляции в препаратах обнаруживались активированные нейтрофилы и клетки раннего нетоза, но их доля была существенно ниже, чем при воздействии тромбина (см. рис. 4).

Полученные данные свидетельствуют о различиях в реактивности нейтрофилов у пациентов с разными формами диабетического поражения стоп, что может отражать особенности патогенеза этих состояний.

Обсуждение

Без своевременной диагностики и лечения СДС (включая НОА и язву стопы) в тяжелых случаях может привести к ампутации стопы или сепсису [13]. Особенно сложна диагностика НОА, которая, по некоторым данным, опаздывает в четверти случаев [8, 12]. На сегодняшний день одним из основных вопросов, требующих решения, является разработка четко сформулированных и подтвержденных, объективных и воспроизводимых критериев для диагностики активной стадии НОА, мониторинга активности заболевания и определения ремиссии. Используемые клинические признаки (локальная гипертермия) не изучены с точки зрения информативности для определения активности и ремиссии, лабораторные признаки (уровень С-реактивного белка, количество лейкоцитов, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, другие расчетные индексы воспалительных реакций, активность щелочной фосфатазы) подвержены широкому диапазону колебаний и не имеют доказательств значимости для диагностики активной НОА [14]. Экспертные сообщества отмечают, что также необходимы дальнейшие исследования, посвященные мониторингу активности заболевания с точки зрения визуализации, так как отсутствие четкого соответствия между данными магнитно-резонансной томографии и клиническими признаками затрудняет клиническую оценку актуального локального статуса [8, 12].

Согласно современным представлениям, НОА рассматривается как воспалительный процесс у людей с периферической полинейропатией, который приводит к повреждению костей, суставов и мягких тканей (возможно, у людей с генетическими факторами риска). Предполагается, что непропорциональное высвобождение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сопряжено с активацией ядерного фактора κB (NF- κB) через лиганд рецептора активатора NF- κB (RANKL), который стимулирует остеокластогенез. Происходит пролиферация и дифференцировка предшественников остеокластов в высокоагрессивные остеокласты с повышенной резорбирующей активностью в ответ на RANKL и фактор некроза опухоли α . Этот воспалительный процесс в сочетании с механическими

усилиями при ходьбе на фоне ДН может привести к разрыву или ослаблению связок, вывихам суставов и/или переломам стопы/лодыжки [12]. Инфекция при СДС стимулирует формирование НВЛ как естественную реакцию на патоген, однако нарушение регуляции этого процесса, сопровождающееся избыточным формированием НВЛ – нетозом, может вызывать повреждение тканей и затруднять заживление тканевых дефектов при СДС: формирование НВЛ утрачивает свое биологическое защитное действие и становится патологическим процессом [15]. Гипергликемия также может индуцировать нетоз посредством включения пути НАДФН-оксидазы и генерации активных форм кислорода (механизм суицидального нетоза) [16].

Нами было обнаружено, что нейтрофильные лейкоциты, выделенные из периферической крови больных СД2 с СДС, при воздействии стимуляторов нетоза способны формировать НВЛ. При этом НВЛ у них формируются в значительно большем количестве, чем у здоровых лиц, в особенности у пациентов с НОА. Доля НВЛ, формируемых в ответ на воздействие неспецифического антигенного стимулятора бактериальной природы, достаточно высока и сопоставима с ранее обнаруженными нами изменениями, наблюдавшимися у больных туберкулезом [16, 17] и язвенным колитом [18]. Такие изменения связаны с механизмом действия НВЛ. Формирование НВЛ является нормальной функцией нейтрофилов и направлено на уничтожение патогенов при помощи фиксированных на НВЛ протеолитических ферментов, продуктов ферментов, обеспечивающих генерацию активных форм кислорода и антибактериальных белков (таких как нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, кальпротектин и др.) [19]. Появление НВЛ является частью острофазового ответа и тесно связано с ним. Было показано наличие корреляционной связи между уровнем С-реактивного белка и выраженностью нетоза у пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью. Более того, сыворотка крови этих больных вызывала формирование внеклеточных ловушек нейтрофилами, полученными от здоровых доноров [20]. Другой интересной находкой является способность нейтрофилов, изолированных из крови, к образованию внеклеточных ловушек под действием тромбина *in vitro*. Тромбин может влиять на протеом НВЛ [21], а сами события нетоза тесно связаны с процессами коагуляции [22]. Нарушение контроля процесса образования НВЛ может привести к существенным повреждениям тканей и стать причиной системного воспалительного ответа [15] или системных нарушений коагуляции – иммунотромбоза [23].

Заключение

Полученные результаты не противоречат гипотезе о том, что особенности формирования НВЛ при действии различных стимуляторов у больных СД2 могут отражать активность, клиническую форму СДС, возможно, маркировать развитие терминальной стадии, что представляется материалом для дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-25-20206, <https://rscf.ru/project/25-25-20206/>

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-20206, <https://rscf.ru/project/25-25-20206/>

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Друк Инна Викторовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

Новиков Дмитрий Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. клинической лабораторной диагностики, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-4339-2222

Золотов Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6775-323X

Кириченко Николай Александрович – мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-8411-0973

Кирх Елизавета Александровна – ординатор каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ

Ходус Владимир Владимирович – зав. отд.-нием гнойной хирургии №2 для больных с критической ишемией нижних конечностей и диабетической стопы БУЗОО МСЧ №9

Индутный Антон Васильевич – д-р мед. наук, доц., зав. каф. клинической лабораторной диагностики ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-1951-5824

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сорокина Елена Альбертовна – д-р мед. наук, зам. гл. врача по терапевтической помощи БУЗОО МСЧ №9

Ромашова Наталья Александровна – врач-эндокринолог отделения гнойной хирургии №2 для больных с критической ишемией нижних конечностей и диабетической стопы БУЗОО МСЧ №9

Поступила в редакцию: 04.07.2025

Поступила после рецензирования: 25.07.2025

Принята к публикации: 24.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Inna V. Druk – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: drukinna@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Dmitry G. Novikov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4339-2222

Alexander N. Zolotov – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6775-323X

Nikolay A. Kirichenko – Res. Assist., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-8411-0973

Elizabeth A. Kirch – Clinical Resident, Omsk State Medical University

Vladimir V. Hodus – surgeon, Clinical Health Unit No. 9

Anton V. Indutny – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-1951-5824

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Elena A. Sorokina – Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for therapeutic care, Clinical Health Unit No. 9

Natalia A. Romashova – endocrinologist, Clinical Health Unit No. 9

Received: 04.07.2025

Revised: 25.07.2025

Accepted: 24.07.2025



Ранняя дисгликемия в параметрах непрерывного мониторинга глюкозы

М.А. Коваренко¹, Л.А. Руюткина^{1✉}, А.А. Илющенко², В.М. Анмут¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

✉larut@list.ru

Аннотация

Традиционные методы оценки гликемии, такие как определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и пероральный глюкозотолерантный тест, могут не отражать все аспекты углеводного обмена, особенно на стадии предиабета.

Цель. Сравнить амбулаторные профили глюкозы, полученные с помощью системы FreeStyle Libre 1, у лиц с нормальной толерантностью к углеводам и пациентов с дисгликемией.

Материалы и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование были включены 32 пациента (возраст от 31 года до 72 лет) с факторами риска сахарного диабета 2-го типа. Оценивались антропометрические параметры, результаты биохимического анализа крови, а также данные непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в течение 14 дней.

Результаты. У пациентов с предиабетом не выявлено статистически значимых отличий от здоровых лиц по уровню HbA_{1c}, однако отмечены более высокие уровни средней глюкозы (AVG) и индикатора управления глюкозой (GMI). Время нахождения выше узкого целевого диапазона (T1TR) было значимо больше в группе дисгликемии. Корреляции между показателями глюкозы изменялись в зависимости от наличия дисгликемии.

Заключение. НМГ позволяет более точно оценить показатели гликемического контроля и может быть полезен для ранних вмешательств у лиц из групп высокого риска диабета. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации использования НМГ и разработки индивидуализированных стратегий вмешательства.

Ключевые слова: мониторинг глюкозы, нарушенная толерантность к глюкозе, предиабет, вариабельность глюкозы, контроль глюкозы, профилактика диабета.

Для цитирования: Коваренко М.А., Руюткина Л.А., Илющенко А.А., Анмут В.М. Ранняя дисгликемия в параметрах непрерывного мониторинга глюкозы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 24–31. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00689

Early dysglycemia in continuous glucose monitoring metrics

Margarita A. Kovarenko¹, Lyudmila A. Ruyatkina^{1✉}, Anna A. Ilushchenko², Victoria M. Anmut¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

✉larut@list.ru

Abstract

Traditional methods of glycemic assessment, such as glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and the oral glucose tolerance test, may not reflect all aspects of carbohydrate metabolism, especially at the prediabetes stage.

Aim. To compare ambulatory glucose profiles obtained using the FreeStyle Libre 1 system in individuals with normal carbohydrate tolerance and dysglycemia.

Materials and methods. A single-center observational study including 32 patients (aged 31 to 72 years) with risk factors for type 2 diabetes mellitus. Anthropometric parameters, biochemical blood analysis, and continuous glucose monitoring (CGM) data over 14 days were assessed.

Results. Patients with prediabetes showed no statistically significant differences from healthy individuals in HbA_{1c} levels; however, they exhibited higher levels of average glucose (AG) and the glucose management indicator (GMI). Time in tight target range (T1TR) was significantly greater in the dysglycemia group. Correlations between glucose metrics varied depending on the presence of dysglycemia.

Conclusion. Continuous glucose monitoring allows for a more accurate assessment of glycemic control metrics and may be useful for early interventions in individuals at high risk of diabetes. Further research is needed to optimize the use of CGM and develop individualized intervention strategies.

Keywords: continuous glucose monitoring, glucose intolerance, prediabetes, glycemic variability, glycemic control, diabetes prevention.

For citation: Kovarenko M.A., Ruyatkina L.A., Ilushchenko A.A., Anmut V.A. Early dysglycemia in continuous glucose monitoring metrics. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 24–31 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00689

Введение

В течение многих лет в качестве «золотого стандарта» для оценки гликемических показателей используются гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) и пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) [1]. Появление в клинической практике непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) открывает новые возможности для оценки углеводного обмена, предоставляя дополнительную информацию, отличную от классических критериев.

Влияние вариабельности глюкозы (ВГ) на развитие хронических осложнений диабета в настоящее время является одним из дискуссионных вопросов в диабетологии [2]. Значение ВГ в комплексной оценке гликемического контроля при диабете, а также наиболее удачные математические модели расчета ВГ до настоящего времени не определены. Еще менее изучена вариабельность уровня глюкозы у лиц с предиабетом, установленным на основании классических диагностических кри-

териев. Однако метаанализ, включающий 71 исследование, показал, что ВГ повышена уже в ситуации предиабета, потенциально связана с дисфункцией бета-клеток и развитием коронарного атеросклероза и может предсказывать сердечно-сосудистые события и сахарный диабет 2-го типа (СД2) [3]. Опубликованные к настоящему времени данные по НМГ у пациентов с предиабетом ставят под сомнение достаточность используемых классических диагностических инструментов (HbA_{1c} , ПГТТ) [4, 5]. Также не вполне понятно, что первично в ходе развития нарушений регуляции глюкозы – изменения ВГ или увеличение средней гликемии, оцениваемой по уровню HbA_{1c} .

Оценка ВГ при ранних нарушениях углеводного обмена могла бы стать комплементарным способом классификации толерантности к глюкозе и стратификации риска диабета, независимо от традиционных диагностических критериев. Кроме того, поскольку хронические осложнения СД присутствуют у части пациентов уже на стадии предиабета [2], анализ ВГ может помочь ответить на вопрос о ее потенциальной роли в развитии осложнений у этой категории пациентов. Недавнее исследование Н. Sugimoto и соавт. (2025) продемонстрировало, что метрики НМГ превосходят диагностические модели, использующие традиционные данные (уровень глюкозы крови натощак, HbA_{1c} и показатели ПГТТ), в прогнозировании индекса диспозиции, получаемого с помощью клэмп-тестов [6].

Целью исследования являлось сравнение амбулаторных профилей глюкозы с использованием данных периодически сканируемой системы FreeStyle Libre 1 у лиц с нормальной толерантностью к углеводам и дисгликемией, установленной с использованием критериев Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA).

Этическая экспертиза. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (протокол №114/1 от 20.11.2023).

Материалы и методы

Клиническое одноцентровое наблюдательное поперечное исследование проводилось с сентября 2023 г. по ноябрь 2024 г. на базе клинко-диагностического отделения АО МЦ «Авиценна», г. Новосибирск. В исследование были включены 32 пациента (в том числе 18 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 31 года до 72 лет, обратившихся к терапевту для профилактического медицинского обследования, без специфических жалоб,

имеющих по крайней мере один фактор риска СД2 (избыточная масса тела/ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром поликистозных яичников, гиперурикемия, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гестационный диабет в анамнезе), подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: лица, которые имели хотя бы одно сердечно-сосудистое событие в течение жизни; установленный СД 1-го типа; наследственную дислипидемию; хронические заболевания почек; злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе; острые воспалительные или обострения хронических заболеваний; беременность; злоупотребление алкоголем или наркотическими/лекарственными препаратами; прием препаратов, влияющих на метаболизм глюкозы (сахароснижающие, препараты для лечения ожирения, глюкокортикоиды, нейролептики).

После клинического осмотра и измерения артериального давления оценены антропометрические параметры. Измерение роста производилось ростометром МСК-233 (с точностью до 0,1 см), измерение массы тела: натощак, без обуви, в легкой одежде – на медицинских весах ВЭМ-150.3-A2 (с точностью до 0,1 кг). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)} \times \text{рост (м)})$. Исследован биохимический анализ крови с определением липидного профиля (общий холестерин – ХС, холестерин липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, холестерин липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ), глюкоза, гликированный гемоглобин. При уровне глюкозы плазмы натощак (ГПН) 5,6 ммоль/л глюкоза натощак исследовалась повторно. Триглицерид-глюкозный индекс (TyG) рассчитывали по формуле: $Ln [ТГ \text{ натощак (мг/дл)} \times ГПН \text{ (мг/дл)} / 2]$, где Ln – логарифм [7].

После оценки состояния углеводного обмена исследуемые были разделены на две группы. В группу 1 вошли лица без дисгликемии в анамнезе и на момент обследования; в группу 2 – пациенты с впервые установленным предиабетом по критериям ADA 2025 г.: HbA_{1c} 5,7–6,4% (39–47 ммоль/моль) или ГПН 5,6–6,9 ммоль/л [8].

Мониторинг уровня глюкозы в межклеточной жидкости проводился в течение 14 дней с помощью периодически сканируемой системы FreeStyle Libre 1. Поскольку исследование является неинтервенционным, участникам не было рекомендовано соблюдать определенную диету или режим физической активности. Были даны рекомендации придерживаться обычного образа жизни для получения реальной картины уровня глюкозы в повседневных условиях. Пациенты, использовавшие датчик менее 14 дней из-за технических проблем (отсоединение датчика), в исследование не включались.

Получены данные о времени в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л (TIR), времени ниже целевого диапа-

Сравнительные характеристики групп обследованных пациентов <i>Comparative characteristics of the groups of surveyed patients</i>				
Показатель	Общая группа	Группа 1 – нормальная толерантность к углеводам (n=12)	Группа 2 – предиабет (n=20)	p-значение
Возраст, годы	52 [47; 59]	51 [45; 52]	57 [48; 63]	0,06
ИМТ, кг/м ²	29,4 [27,4; 31,5]	29,15 [26,4; 32,0]	29,4 [27,4; 31,5]	0,73
САД, мм рт. ст.	135 [120; 140]	125 [115; 140]	135 [130; 150]	0,4
ДАД, мм рт. ст.	88 [80; 95]	80 [70; 90]	90 [85; 95]	0,11
ГПН*, ммоль/л	5,9 [5,3; 6,3]	5,29 [4,98; 5,41]	5,95 [5,71; 6,39]	0,01
HbA _{1c} , %	5,7 [5,3; 5,9]	5,48 [4,9; 5,54]	5,7 [5,5; 5,98]	0,09
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,02; 1,84]	1,63 [0,96; 1,8]	1,43 [1,02; 1,86]	0,58
Общий ХС, ммоль/л	5,69 [5,02; 6,3]	5,66 [4,88; 7,04]	5,69 [5,18; 6,3]	0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,08; 1,56]	1,37 [1,29; 1,75]	1,2 [1,04; 1,56]	0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41 [3,13; 4,35]	3,48 [3,23; 4,35]	3,41 [3,1; 4,41]	0,57
Средний уровень глюкозы (AVG), ммоль/л	5,4 [5,2; 5,9]	5,15 [5,1; 5,3]	5,6 [5,4; 6,1]	0,01
Индикатор управления глюкозой (GMI), %	5,6 [5,5; 5,8]	5,5 [5,5; 5,6]	5,7 [5,6; 5,9]	0,02
Время в целевом диапазоне (TIR), %	96,0 [94,0; 99,0]	94,0 [94,0; 96,0]	97,0 [94,0; 100,0]	0,4
Время выше целевого диапазона (TAR), %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,13
Время ниже целевого диапазона (TBR), %	3 [0; 4]	4 [3; 4]	1 [0; 3]	0,31
Время в узком целевом диапазоне (TITR), %	93,0 [86,0; 96,0]	93,0 [90,0; 96,0]	92,0 [83,0; 97,0]	0,78
Время выше TITR, %	2,0 [1,0; 5,0]	1,5 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 9,0]	0,02
Коэффициент вариации (CV), %	19,0 [15,7; 20,6]	18,7 [17,3; 20,8]	19,0 [15,3; 20,6]	0,52
Индекс TyG	3,89 [3,77; 4,07]	3,96 [3,77; 4,07]	3,96 [3,77; 4,07]	0,11
*ГПН – группирующая переменная. Выделены показатели, характеризующиеся статистически значимыми различиями (p<0,05). Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.				

зона – менее 3,9 ммоль/л (TBR), времени выше целевого диапазона – более 10,0 ммоль/л (TAR), времени в узком целевом диапазоне – 3,9–7,8 ммоль/л (TITR), времени выше узкого целевого диапазона – более 7,8 ммоль/л (выше TITR) в процентах, а также средняя концентрация глюкозы за исследуемый период в ммоль/л (AVG); коэффициент вариации CV в %; индикатор управления глюкозой (GMI) в %.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft, Inc.). Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Различия параметров амбулаторного профиля глюкозы между группами были оценены с использованием критерия U-критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]). Статистически значимыми считались различия соответствующих критериев параметрической и непараметрической статистики при p<0,05. Для корреляционного анализа использован непараметрический критерий Спирмена. При значениях коэффициента Спирмена (R) <0,3 корреляция считалась сла-

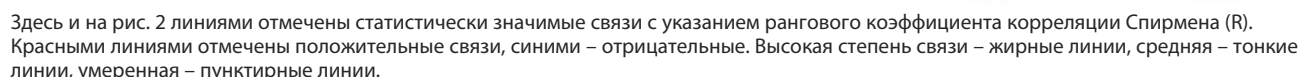
бой, 0,3–0,5 – умеренной, 0,5–0,7 – средней, 0,7–0,9 – высокой, >0,9 – очень высокой.

Результаты

В анализируемых группах показатели возраста, ИМТ, гемодинамики, липидные профили были сравнимы (см. таблицу).

При статистически значимых различиях по уровню ГПН, традиционно маркирующей вариант предиабета – нарушенную гликемию натощак, разницы между группами по уровню HbA_{1c} не отмечено. Также не различались следующие глюкозные параметры, оцененные с помощью периодически сканируемой системы FreeStyle Libre: TIR, TITR, CV, показатели времени выше и ниже целевого диапазона. При этом средний уровень глюкозы (AVG), индикатор управления глюкозой (GMI) и время выше узкого целевого диапазона в группе 2 статистически значимо превышали таковые в группе 1 (p=0,02–0,01).

Показатель GMI тесно положительно коррелировал с TITR (R=0,78; p=0,008) и показателем AVG (R=0,92; p=0,006) в общей когорте лиц (рис. 1), с некоторым уси-



Network diagram showing correlations between variables. The variables are arranged in a network, and the correlation coefficients (R) are indicated on the edges. The legend defines the line styles and colors for the correlations.

Legend:

- Высокая (High): Thick solid line
- Средняя (Medium): Thin solid line
- Умеренная (Moderate): Dashed line
- Положительная (Positive): Red line
- Отрицательная (Negative): Blue line

Correlation Coefficients (R):

- TITR and CV: $R = -0,72$ (Negative, High)
- Время выше TITR and CV: $R = -0,81$ (Negative, High)
- TIR and CV: $R = 0,54$ (Positive, Medium)
- Время выше TIR and CV: $R = 0,68$ (Positive, Medium)
- CV and AVG: $R = 0,59$ (Positive, Medium)
- GMI and CV: $R = 0,86$ (Positive, High)
- GMI and AVG: $R = 0,99$ (Positive, High)
- GMI and Глюкоза натощак: $R = 0,64$ (Positive, Medium)
- GMI and HbA_{1c}: $R = 0,65$ (Positive, Medium)
- GMI and TyG: $R = 0,61$ (Positive, Medium)
- Время выше TITR and GMI: $R = 0,57$ (Positive, Medium)
- Время выше TITR and AVG: $R = 0,55$ (Positive, Medium)
- TIR and GMI: $R = 0,5$ (Positive, Medium)
- TIR and AVG: $R = 0,88$ (Positive, High)
- Время выше TIR and GMI: $R = 0,5$ (Positive, Medium)
- Время выше TIR and AVG: $R = 0,5$ (Positive, Medium)

лей в общей группе несколько изменяется при дисгликемии: усиливается зависимость TITR с HbA_{1c} ($R=0,65$; $p=0,01$), но теряются корреляции GMI, AVG и TITR с ГПН.

Обсуждение

Введение НМГ для контроля углеводного обмена у пациентов с СД открыло новую эру в клинической практике, сместив характеристику гликемического контроля с HbA_{1c} на новый показатель – ВГ [9]. Обосновано мнение о ключевой роли ВГ в ускоренном развитии диабетических осложнений [10], независимо от HbA_{1c} [11], поскольку более строгий контроль HbA_{1c} сам по себе недостаточен для предотвращения сердечно-сосудистых событий, вызванных длительной высокой ВГ [12].

Ранее было показано, что в физиологических условиях у здорового человека колебания уровня глюкозы происходят в очень узком диапазоне, характеризуясь низкой вариабельностью и высокой стабильностью [13]. Однако недавние исследования выявили существенную гетерогенность ВГ даже среди лиц, классифицированных как имеющих нормальную толерантность к глюкозе в соответствии с общепринятыми критериями [14, 15]. Вероятно, традиционные способы оценки углеводного обмена могут пропускать ранние изменения в регуляции глюкозы, предшествующие клинически выраженной дисгликемии. Действительно, сообщается, что снижение секреции инсулина и чувствительности к инсулину начинается за несколько лет до того, как будет диагностирован диабет [16]. Снижение функции бета-клеток, наблюдаемое у многих лиц с предиабетом, его неизбежное прогрессирование до СД2 без профилактических вмешательств подчеркивают важность ранней идентификации групп высокого риска [17].

Эпидемиологические исследования [18, 19] продемонстрировали клиническую значимость даже небольшого повышения уровня ГПН. Риски СД и сердечно-сосудистых заболеваний возрастают уже у лиц с уровнем ГПН, превышающим 5,6 ммоль/л, что подчеркивает ключевую роль раннего вмешательства в профилактике этих состояний [20]. Несоответствие между пороговыми значениями уровня глюкозы для диагностики предиабета, предложенными ADA ($\geq 5,6$ ммоль/л), и общепринятым консенсусом ($> 6,1$ ммоль/л) означает «ускользание» отдельных пациентов из категории целевых вмешательств. Непрерывные данные о концентрации глюкозы, полученные с помощью систем непрерывного мониторинга, устраняют ограничения традиционных методов и представляют собой инструмент, позволяющий восполнить этот пробел в диагностике нарушений углеводного обмена.

Классические исследования L. Monnier и соавт. (2003) продемонстрировали преобладание относительного влияния постпрандиального уровня глюкозы на уровень HbA_{1c} у достаточно контролируемых пациентов с СД2, а также постепенное увеличение вклада гипергликемии натощак в ухудшение течения диабета [21]. Однако диагностические возможности HbA_{1c} в донозологической дисгликемии дискутируются. Согласно критериям ADA, уровень HbA_{1c} 5,7–6,4% был идентифицирован как диагностический диапазон для предиабета [8]. Согласно критериям Всемирной организации здра-

воохранения, уровни $HbA_{1c} > 6,0\%$, но $< 6,5\%$ отражают повышенный риск СД2 [22], т.е. носят не диагностический для предиабета, а вспомогательный характер. При этом важно, что риск прогрессирования СД2 в зависимости от значений HbA_{1c} является непрерывным и не имеет четких точек перегиба, поэтому риск перехода от нормогликемии к диабету в пределах данного периода времени выше для более высоких значений HbA_{1c} (в 10–13 раз выше для порога $HbA_{1c} \geq 6,0\%$ и в 4–7 раз выше для порога $HbA_{1c} \geq 5,7\%$) [23].

Анализ крупной выборки европейских популяционных данных продемонстрировал монотонно возрастающую связь между временем сердечно-сосудистых событий и уровнями $HbA_{1c} > 5,7\%$, указывая на потенциальный риск сердечно-сосудистых заболеваний в диапазоне метаболических отклонений предиабета [24], который при сочетании его вариантов, нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе и надпороговых уровней HbA_{1c} превышает 20% [25]. Также активная диагностическая тактика в ситуации предиабета позволяет выявлять СД2 на ранней его стадии, актуализируя проблему регресса и ремиссии дисгликемии [23], в том числе с помощью медикаментозной коррекции в добавление к изменению образа жизни [22].

Важным преимуществом НМГ является возможность обнаружения постпрандиальной гипергликемии и ночного повышения уровня глюкозы в крови, которые связаны с увеличением риска прогрессирования СД2 [26, 27]. В целом опубликованные до настоящего времени данные указывают на многообещающую роль ВГ в диагностической и прогностической оценке гомеостаза глюкозы у лиц без диабета.

В настоящем исследовании пациенты группы с предиабетом и группы без нарушений углеводного обмена имели сходные антропометрические характеристики с увеличенным ИМТ, медиана которого соответствует избыточной массе тела (в группе 1 – 29,15 кг/м², в группе 2 – 29,4 кг/м²; $p=0,73$). Метаболические параметры в группах (ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекс TyG) статистически значимо не различались, однако отражали наличие дислипидемии. В соответствии с критериями включения и исключения у части обследованных имелась артериальная гипертензия, но и по гемодинамическим параметрам группы были сравнимы (см. таблицу).

Исследуемые группы не различались по уровню гликированного гемоглобина, однако продемонстрировали значимые различия в среднем уровне глюкозы AVG ($p=0,01$) и индикаторе управления глюкозой GMI ($p=0,02$), что, возможно, связано с временным промежутком, влияющим на исследуемые параметры, – 120 дней для HbA_{1c} и 14 дней для метрик НМГ. Значительные различия между группами также были обнаружены в другом параметре гликемического контроля – времени, проведенном выше узкого целевого диапазона, тогда как время выше целевого диапазона статистически значимо не различалось.

Полученные данные демонстрируют, что в группе лиц с предиабетом (нарушенная глюкоза натощак и/или повышение уровня HbA_{1c} по критериям ADA 2025 г. [8]) время, проведенное выше нормального уровня глюкозы (7,8 ммоль/л), оказалось больше, чем у здоровых, хотя и не достигало значений, характерных для СД. При этом ГПН, группирующая переменная, в группе предиабета не коррелировала с другими глюкозными показателями, что акцентирует отсутствие информативности точечных показателей глюкозы с учетом их лабильности в сравнении с исследуемыми интегральными параметрами НМГ.

В общей группе гликированный гемоглобин продемонстрировал положительные корреляции средней силы с GMI, AVG и временем выше T1TR, которые сохранялись в группе предиабета. Положительная корреляция HbA_{1c} с временем выше целевого диапазона нарастала от умеренной в общей группе до средней в группе предиабета.

Таким образом, глюкоза, оцениваемая по GMI, среднему уровню и времени выше узкого целевого диапазона, была выше в группе предиабета, в то время как ВГ, оцениваемая по коэффициенту вариации CV, между группами не различалась. Несмотря на то что коэффициент вариации CV является более точным параметром по сравнению с SD, поскольку на него не оказывают влияния эффект дисперсии и отдельные выпадающие значения глюкозы, вероятно, указанный индекс вариабельности имеет низкую чувствительность в исследуемой группе. Возможно, это связано с различной ВГ в отдельных категориях предиабета (нарушенная толерантность к глюкозе натощак и нарушенная толерантность к углеводам), которые не выделялись в представленном исследовании из-за небольшого размера группы. ВГ при предиабете требует дальнейших исследований в более крупных группах.

Полученные результаты в отношении времени, проведенного в различных диапазонах концентрации глюкозы, подтверждают потенциальную роль НМГ в диагностике дисгликемии. Статистически значимые различия между группами по времени, проведенному выше узкого целевого диапазона (T1TR), при отсутствии различий по времени выше целевого диапазона (TIR) свидетельствуют о том, что в повседневных условиях и вне супрафизиологических тестов (ПГТТ) постпрандиальный уровень глюкозы у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе часто превышает пороговые концентрации. Более того, в обеих группах были выявлены субъекты, имевшие хотя бы один эпизод гипергликемии, соответствующий критериям СД (в группе нормальной толерантности – 1 пациент, в группе дисгликемии – 3 пациента), что соотносится с наличием флуктуирующих стадий нормогликемии [23].

Опубликованные данные по НМГ при СД2 нередко фокусируются на гипогликемии как осложнении инсулинотерапии, однако имеются лишь очень ограниченные данные из реальных условий, особенно у пациентов с СД2, не получающих инсулин, или с предиабетом.

Так, E. Castaldo и соавт. (2011) отметили увеличение времени, проведенного в гипогликемии, у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с субъектами с нормальной толерантностью к глюкозе, а также связь этого параметра с толщиной комплекса интима–медиа сонной артерии, маркером доклинического атеросклероза, предлагая рассматривать эпизоды гипогликемии как новый потенциальный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний для лиц с предиабетом [28]. В настоящем исследовании время в низком диапазоне не различалось между группами.

Полученные результаты демонстрируют, что изменения гомеостаза глюкозы при предиабете в исследуемой популяции связаны с повышением уровня средней гликемии, но не с повышением ВГ, оцениваемой по CV. В целом это является подтверждением концепции об относительной независимости показателей гликированного гемоглобина и ВГ, дающих взаимодополняющую оценку гликемического контроля.

Таким образом, непрерывный мониторинг глюкозы является новым инструментом для оценки гомеостаза глюкозы на ранних этапах нарушений углеводного обмена. Кроме того, данные НМГ предоставляют информацию о гликемических паттернах продуктов у конкретного человека, позволяя персонализировать вмешательства (например, корректируя диету при выраженной постпрандиальной гипергликемии). Таким образом, помимо диагностической ценности, НМГ способствует вовлеченности пациента в управление углеводным обменом и соблюдению диетических рекомендаций [29–31].

Заключение

Появление систем НМГ в рутинной клинической практике может способствовать раннему выявлению нарушений углеводного обмена, разработке персонализированных стратегий вмешательства и вовлечению пациентов в самоконтроль глюкозы. Безусловно, стоимость систем НМГ и необходимость обучения являются определенными барьерами, тем не менее потенциал НМГ в диагностике предиабета очевиден.

Будущие исследования должны быть направлены на разработку алгоритмов НМГ и использование искусственного интеллекта для оптимизации гликемического контроля. Оценка данных НМГ совместно с другими биомаркерами, отражающими чувствительность к инсулину и функцию бета-клеток, поможет более точному пониманию особенностей прогрессирования диабета и разработке индивидуальных подходов к лечению и профилактике, что важно с учетом ухудшения общего прогноза для лиц с предиабетом с течением времени.

Ограничения и преимущества исследования

Основным недостатком исследования является небольшое число участников, что ограничивает возможности статистического анализа по отдельным категориям предиабета (нарушенная глюкоза натощак и нарушенная толерантность к углеводам). Тем не менее ре-

зультаты показывают определенные тенденции вариабельности уровня глюкозы и направление будущих исследований у лиц с предиабетом.

Поскольку исследование является неинтервенционным, во время 14-дневного периода наблюдения не были стандартизированы питание и физическая активность обследуемых. Кроме того, исследование не было заслепленным, и информация об уровне глюкозы была доступна пациенту в режиме реального времени, что не исключает возможность направленного влияния со стороны обследуемого.

Литература / References

1. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002
2. Mutie PM, Pomares-Millan H, Atabaki-Pasdar N et al. An investigation of causal relationships between prediabetes and vascular complications. *Nat Commun* 2020 Sep 14;11(1):4592. DOI: 10.1038/s41467-020-18386-9. Erratum in: *Nat Commun* 2021;12(1):202. DOI: 10.1038/s41467-020-20663-6
3. Hjort A, Igman D, Rosqvist F. Glycemic variability assessed using continuous glucose monitoring in individuals without diabetes and associations with cardiometabolic risk markers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2024;43(4):915-25. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.02.014
4. Zhang J, Zhang Z, Zhang K et al. Early detection of type 2 diabetes risk: limitations of current diagnostic criteria. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1260623. DOI: 10.3389/fendo.2023.1260623
5. Liu X, Zhang J. Continuous Glucose Monitoring: A Transformative Approach to the Detection of Prediabetes. *J Multidiscip Healthc* 2024;17:5513-9. DOI: 10.2147/JMDH.S493128
6. Sugimoto H, Hironaka K, Nakamura T et al. Improved detection of decreased glucose handling capacities via continuous glucose monitoring-derived indices. *Commun Med* 2025;5:103. DOI: 10.1038/s43856-025-00819-5
7. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27-33. DOI: 10.14341/omet10082
8. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism* 2019;16(1):27-33. DOI: 10.14341/omet10082 (in Russian).
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(1 Suppl 1):S27-S49. DOI: 10.2337/dc25-S002
9. Psoma O, Makris M, Tselepis A, Tsimihodimos V. Short-term Glycemic Variability and Its Association With Macrovascular and Microvascular Complications in Patients With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2024;18(4):956-67. DOI: 10.1177/19322968221146808
10. Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13(4):627-35. DOI: 10.1177/1932296819826111
11. Mo Y, Lu J, Zhou J. Glycemic variability: Measurement, target, impact on complications of diabetes and does it really matter? *J Diabetes Invest* 2024;15(1):5-14. DOI: 10.1111/jdi.14112
12. Lazar S, Ionita I, Reurean-Pintilei D, Timar B. How to Measure Glycemic Variability? A Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 2023;60(1):61. DOI: 10.3390/medicina60010061
13. Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016;(1):45-55. Ametov A.S., Pugovkina Ya. V., Chernikova N.A. Glucose homeostasis in a healthy person under different conditions. The modern view. *Endocrinology: News, Opinions, Training* 2016;(1):45-55 (in Russian).
14. Keshet A, Shilo S, Godneva A et al. CGMap: Characterizing continuous glucose monitor data in thousands of non-diabetic individuals. *Cell Metab* 2023;35(5):758-69.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.04.002. Epub 2023 Apr 19.
15. Самойлова Ю.Г., Коваренко М.А., Олейник О.А. и др. Технология непрерывного мониторинга глюкозы у здоровых лиц: новые возможности превентивной медицины. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(3):205-11. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-205-211
15. Samoilova Yu.G., Kovarenko M.A., Oleynik O.A. et al. Continuous glucose monitoring technology in healthy individuals: new opportunities for preventive medicine. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(3):205-211. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-205-211 (in Russian).
16. Berry SE, Valdes AM, Drew DA et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* 2020 Jun;26(6):964-73. DOI: 10.1038/s41591-020-0934-0. Erratum in: *Nat Med* 2020 Nov;26(11):1802. DOI: 10.1038/s41591-020-1130-y
17. Bergman M. Prediabetes remission in people with obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(9):603-5. DOI: 10.1016/s2213-8587(24)00193-1
18. Menke A, Casagrande S, Cowie CC. Contributions of A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose to prediabetes prevalence: NHANES 2011-2014. *Ann Epidemiol* 2018;28(10):681-5.e2. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.07.012
19. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K et al. Global prevalence of prediabetes. *Diabetes Care* 2023;46(7):1388-94. DOI: 10.2337/dc22-2376
20. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: a review. *JAMA* 2023;329(14):1206-16. DOI: 10.1001/jama.2023.4063
21. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26(3):881-5. DOI: 10.2337/diacare.26.3.881
22. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: [рекомендации]. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой; Российская ассоциация эндокринологов, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. М., 2025. Вып. 12. 247 с. ISBN 978-5-6050065-8-9
22. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: [recommendations]. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.Yu. Sukhareva; Russian Association of Endocrinologists, National Medical Research Center of Endocrinology. Moscow, 2025. Is. 12. 247 p. ISBN 978-5-6050065-8-9 (in Russian).
23. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD012661. DOI: 10.1002/14651858.CD012661.pub2
24. Sinning C, Makarova N, Völzke H et al. Association of glycated hemoglobin A1c levels with cardiovascular outcomes in the general population: results from the BiomarCaRE (Biomarker for Cardiovascular

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

- Risk Assessment in Europe) consortium. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):223. DOI: 10.1186/s12933-021-01413-4
25. Kashyap SR, Desouza C, Aroda VR et al. Glycemic and metabolic sub-classification of prediabetes and risk factors for cardiovascular disease in the D2d cohort. *Am J Prev Cardiol* 2023;15:100525. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100525
 26. Ajjan RA, Seidu S, Riveline JP. Perspective of continuous glucose monitoring-based interventions at the various stages of type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2024;15(8):1657-72. DOI: 10.1007/s13300-024-01607-5
 27. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(2):263-9. DOI: 10.2337/dc06-1612
 28. Castaldo E, Sabato D, Lauro D et al. Hypoglycemia assessed by continuous glucose monitoring is associated with preclinical atherosclerosis in individuals with impaired glucose tolerance. *PLoS One* 2011;6(12):e28312. DOI: 10.1371/journal.pone.0028312
 29. Mubeen F, Low Wang CC et al. Digital Health and Shared Decision-Making in Diabetes Care – A Survey Initiative in Patients and Clinicians. *Endocr Pract* 2023;29(7):538-45. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.04.012
 30. Owolabi EO, Boakye MD, Omololu SO et al. Technology-Based Interventions to Promote Diabetes Self-Management Behaviors for Persons Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes: A Scoping Review. *Curr Diab Rep* 2024;24(12):257-72. DOI: 10.1007/s11892-024-01553-3
 31. Clark TL, Polonsky WH, Soriano EC. The Potential Impact of Continuous Glucose Monitoring Use on Diabetes-Related Attitudes and Behaviors in Adults with Type 2 Diabetes: A Qualitative Investigation of the Patient Experience. *Diabetes Technol Ther* 2024;26(10):700-8. DOI: 10.1089/dia.2023.0612

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваренко Маргарита Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: grunwald@yandex.ru; ORCID 0000-0002-5012-0364

Рухаткина Людмила Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ, председатель Ассоциации эндокринологов Новосибирской области. E-mail: larut@list.ru; ORCID: 0000-0002-6762-5238

Илющенко Анна Александровна – студентка Института медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: a.ilyushchenko1@g.nsu.ru

Анмут Виктория Михайловна – ординатор каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: v.isakova@alumni.nsu.ru; ORCID: 0009-0001-1179-2002

Поступила в редакцию: 01.10.2025

Поступила после рецензирования: 10.10.2025

Принята к публикации: 16.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Margarita A. Kovarenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: grunwald@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5012-0364

Lyudmila A. Ruyatkina – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: larut@list.ru; ORCID: 0000-0002-6762-5238

Anna A. Ilyushchenko – Student, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University. E-mail: a.ilyushchenko1@g.nsu.ru

Victoria M. Anmut – Clinical Resident, Novosibirsk State Medical University. E-mail: v.isakova@alumni.nsu.ru; ORCID: 0009-0001-1179-2002

Received: 01.10.2025

Revised: 10.10.2025

Accepted: 16.10.2025



Метаболическая эндотоксинемия у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

В.А. Белоглазов, А.А. Горлов, И.А. Яцков, Е.С. Агеева, И.Н. Репинская, Э.Р. Загидуллина✉

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉m.igarasi@yandex.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) – системное эндокринное заболевание, связанное с нарушением углеводного обмена по причине инсулиновой недостаточности, инсулиновой резистентности или избыточного поступления углеводов с диетой. СД влечет за собой значительные медико-социальные расходы. Пациенты с СД имеют, как правило, более низкое качество жизни и значительное количество осложнений. Хроническое системное воспаление – главный промоутер в формировании коморбидностей, наблюдаемых у пациентов с СД. Диета, ожирение, дисбиоз кишечника способствуют более высоким уровням воспаления среди пациентов с СД. Эндотоксинемия, состояние, связанное с нарушенной барьерной функцией кишечника, значительно способствует формированию провоспалительного фона при СД.

Цель исследования – оценить роль эндотоксинемии при СД в развитии системного воспаления.

Материалы и методы. В нашем кросс-секционном исследовании участвовало 177 человек: пациенты с верифицированными диагнозами сахарный диабет 1-го типа (СД1; инсулинзависимый; n=90), сахарный диабет 2-го типа (СД2; инсулиннезависимый; n=45), а также группа контроля (практически здоровые; n=42). С помощью корреляционного анализа устанавливалось наличие взаимосвязи между гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) и sCD14 как маркером эндотоксинемии.

Результаты. Корреляционный анализ группы СД2 показал связи sCD14 с HbA_{1c} (сила корреляции 0,404), зонулином (0,398). Зонулин также коррелировал с уровнем эндотелина-1 и индексом массы тела (две традиционные провоспалительные ассоциации; 0,312 и 0,343 соответственно). Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) коррелировал с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF; 0,620) и С-реактивным белком (СРБ; 0,430). Тот же СРБ коррелировал с такими классическими «прокси» хронического системного воспаления, как липопроотеины низкой плотности (0,333) и HbA_{1c} (0,430).

Заключение. Эндотоксинемия при СД2 носит метаболический характер, в то время как при СД1 – скорее «аутоиммунный», т.е. в большей степени опосредованный через зонулин, чем через хроническое воспаление, наблюдаемое у пациентов с СД2. Например, дополнительно это подтверждается более высокой частотой встречаемости целиакии среди пациентов с СД1. Роль эндотоксинемии у пациентов с СД2 и СД1 остается не до конца изученным вопросом.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболическая эндотоксинемия, липополисахарид, липополисахарид-связывающий белок.

Для цитирования: Белоглазов В.А., Горлов А.А., Яцков И.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Загидуллина Э.Р. Метаболическая эндотоксинемия у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 32–38. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00690

Metabolic endotoxemia in diabetes mellitus type 1 & 2 patients

Vladimir A. Beloglazov, Aleksandr A. Gorlov, Igor A. Yatskov, Elizaveta S. Ageeva, Irina N. Repinskaya, Emilia R. Zagidullina✉

Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

✉m.igarasi@yandex.ru

Abstract

Diabetes mellitus (DM) – is a systemic endocrinologic disorder linked to impaired processing of glucose either due to insufficient insulin levels, insulin resistance or excessive dietary carbs. DM puts a significant strain on a healthcare whereas patients with DM have much lower quality of life and imposing list of comorbidities and complications. Sustained long-term inflammation is a key driving factor that should be addressed while treating DM. Dietary factors, obesity, gut dysbiosis all contribute to higher levels of inflammation in DM patients. Endotoxemia (a condition known to reflect the impaired proper gut barrier function) plays an important role in the development of inflammatory state seen in DM patients.

Aim. To evaluate the role of endotoxemia in DM in the development of systemic inflammation.

Materials and methods. Our prospective cross-sectional study involved 177 patients with verified diagnoses of type 1 diabetes mellitus (insulin-dependent) (DM1) (n=90), type 2 diabetes mellitus (non-insulin-dependent) (DM2) (n=45) and a control group (practically healthy) (n=42). Correlation analysis was used to establish the relationship between HbA_{1c} and sCD14 as a marker of endotoxemia.

Results. Correlation analysis of the DM2 group showed associations of sCD14 with HbA_{1c} (correlation strength 0.404), zonulin (0.398). Zonulin also correlated with endothelin-1 levels and body mass index, two traditional pro-inflammatory associations (0.312 and 0.343, respectively). LSB correlated with VEGF (0.620) and CRP (0.430). The same CRP correlated with such classical “proxies” of chronic systemic inflammation as LDL (0.333) and HbA_{1c} (0.430).

Conclusions. Endotoxemia in DM2 is metabolic in nature, while in DM1 it is more likely to be “autoimmune”, that is, more mediated through zonulin than through chronic inflammation observed in patients with DM2. For example, this is additionally confirmed by a higher incidence of celiac disease among DM1 patients. The role of endotoxemia in patients with type 2 and type 1 diabetes remains a poorly understood issue.

Keywords: diabetes mellitus, metabolic endotoxemia, lipopolysaccharide, LPS binding protein.

For citation: Beloglazov V.A., Gorlov A.A., Yatskov I.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Zagidullina E.R. Metabolic endotoxemia in diabetes mellitus type 1 & 2 patients. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 32–38 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00690

Введение

Сахарный диабет (СД) 1-го (СД1) и 2-го (СД2) типа – самые распространенные эндокринологические пато-

логии в мире [1]. Ожидается, что к 2045 г. число больных СД увеличится практически вдвое, аналогичная тенденция наблюдается в Российской Федерации – с

2000 по 2021 г. число пациентов с СД возросло в 2 раза и составило 169 тыс. человек [1]. СД1 и СД2 связаны с высоким уровнем коморбидностей (ишемическая болезнь сердца – ИБС, артериальная гипертензия – АГ, нефропатия, полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей, ретинопатия) [2].

Воспаление является фундаментальным процессом развития подавляющего числа заболеваний, реализующим свой эффект в том числе через перекисное окисление липидов [3]. Особенный интерес представляет изучение особенностей воспалительного процесса при СД1 и СД2 и их различия между собой.

Липополисахарид (ЛПС) представляет собой «экзогормон адаптации», поддерживающий через взаимодействие с основным рецептором врожденного иммунитета – TLR4 – активность адаптивных систем на необходимом для нормального гомеостаза уровне [3].

Эндотоксинемия является состоянием, связанным с нарушением барьерной функции кишечника [3]. Она способствует повышению уровней провоспалительных маркеров и учащению сердечно-сосудистых событий [3].

В нашем исследовании мы обратили внимание на роль эндотоксинемии в формировании воспалительного статуса у пациентов с СД1 и СД2 и далеко идущие последствия такого влияния, проявляющиеся в виде клинических осложнений СД.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 177 человек: пациенты с верифицированными диагнозами СД1 (инсулинзависимый; $n=90$) и СД2 (инсулиннезависимый; $n=45$), а также группа контроля (практически здоровые; $n=42$).

Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет и старше 70 лет, беременность, наличие хронической болезни почек стадий С4 и С5, наличие острого коронарного синдрома менее 6 мес назад, онкологических, инфекционных заболеваний и воспалительных артропатий.

Группы имели сходную половую структуру (различия статистически незначимы; $p=0,244$). Группа СД1 и группа контроля не различались в плане возрастной структуры ($p>0,05$), в то время как зачисленные в исследование пациенты с СД2 были старше ($p<0,001$). Средний стаж заболевания между группами СД1 и СД2 статистически достоверно не различался. Диагноз ИБС (стенокардия напряжения), АГ, ангиопатии нижних конечностей, нефропатии, полинейропатии и ретинопатии устанавливали по данным предшествующей медицинской документации ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (работа над медицинской документацией производилась в соответствии с договором о сотрудничестве между ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» и ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»).

Исследование одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол этической комиссии №5 от

10.10.2024), всеми участниками исследования было подписано добровольное информированное согласие.

Статистические данные вносили в Microsoft Excel 2022. Статистическую обработку данных проводили в пакете IBM SPSS Statistics 27. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений, а также в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25-й; 75-й перцентили].

Результаты

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Клинически пациенты с СД2 имели более высокие показатели ИМТ ($29,9 \text{ кг/м}^2$) в сравнении с группой СД1 (23 кг/м^2) и группой контроля ($22,5 \text{ кг/м}^2$; $p<0,001$). Пациенты с СД2 имели наиболее высокие показатели встречаемости стенокардии напряжения: доли пациентов в группах СД1 и СД2 соотносились как 5,6% против 30,6%, причем это различие ($p<0,001$) сохранялось и в абсолютных значениях – 5 пациентов против 11, несмотря на вдвое меньший объем выборки в группе пациентов с СД2. Аналогичная картина сохранялась и при сопоставлении частоты встречаемости АГ (34,4% в группе СД1 против 94,4% в группе СД2; $p<0,001$). При этом пациенты с СД2 имели более высокие уровни САД и ДАД в сравнении с пациентами с СД1 ($p<0,001$). У 74,4% пациентов с СД1 и 69,4% пациентов с СД2 наблюдалась ретинопатия, у 78,9 и 97,2% соответственно – диабетическая нефропатия. Полинейропатия встречалась с частотой 71,1 и 72,2% в группах СД1 и СД2. Ангиопатия была представлена в 41,1 и 41,6% случаев в группах СД1 и СД2. По частоте встречаемости ретинопатии, диабетической нефропатии, полинейропатии и ангиопатии не было замечено статистически значимых различий ($p>0,05$).

По данным лабораторных исследований (табл. 2), целевые показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) были достигнуты у 17,2 и 19,4% пациентов в группах СД1 и СД2 соответственно (при этом показатель HbA_{1c} составлял 8,4 и 9,05%) и статистически не различались между двумя группами ($p<0,799$ для достижения целевых уровней HbA_{1c} и $p<0,549$ для непосредственно уровня HbA_{1c}). Концентрации липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) были значительно выше в группах СД1 и СД2 по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). При этом концентрация ЛСБ была наиболее высокой в группе СД2 в сравнении с пациентами группы СД1 ($p<0,001$). Титры ВР1 оказались наименьшими в группе СД2, были значительно снижены у пациентов с СД1 в сопоставлении с участниками группы контроля ($p<0,001$). Уровень SCD14 оказался наиболее высоким в группе СД1, в то время как группы СД2 и контроля имели сопоставимые уровни SCD14 ($p<0,001$). Титры зонулина имели наименьшее значение ($p<0,001$) при СД2 (несколько неожиданная находка), причем различия сохраняли статистическую значимость при сравнении не только с группой контроля, но и с группой СД1 ($p<0,001$). Уровень эндотелина-1 стати-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель	Группа СД1 (n=90)	Группа СД2 (n=45)	Контроль (n=42)	p
	1	2	к	
Пол, n (%):				
мужской	44 (48,91)	20 (44,4)	16 (38,1)	0,244
женский	46 (51,09)	25 (55,6)	26 (61,9)	
Возраст, полных лет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34,5 [23,0; 47,0]	60,5 [51,5; 69,5]	36,0 [22,5; 45,0]	<0,001* $p_{K-2}<0,001$
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,0 [21,0; 26,7]	29,9 [26,3; 35,3]	22,5 [20,5; 25]	<0,001* $p_{K-2}<0,001$ *
ИБС: стенокардия напряжения, n (%)	5 (5,6)	11 (30,6)	–	<0,001*
АГ, n (%)	31 (34,4)	34 (94,4)	–	<0,001*
Стаж заболевания, полных лет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [4,0; 19,0]	10,5 [5,5; 16,5]	–	0,958
Ретинопатия, n (%)	67 (74,4)	25 (69,4)	–	0,658
Нефропатия, n (%)	71 (78,9)	35 (97,2)	–	0,013*
Полинейропатия, n (%)	64 (71,1)	26 (72,2)	–	1,000
Ангиопатия нижних конечностей, n (%)	37 (41,1)	15 (41,6)	–	1,000
САД, мм рт. ст., Ме [25-й; 75-й перцентили]	115,0 [110,0; 120,0]	125,0 [120,0; 145,0]	–	<0,001*
ДАД, мм рт. ст., Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [70,0; 80,0]	80,0 [80,0; 80,0]	–	<0,001*
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. * Результаты достоверны при $p<0,05$.				

стически значимо различался между всеми группами с наивысшими значениями в группе СД1 ($p<0,001$). Уровни трансформирующего фактора роста β (TGF- β) оказались наиболее высокими в группе СД1, в то время как пациенты с СД2 имели самые низкие концентрации после группы контроля ($p<0,001$). Аналогичные результаты наблюдались при определении титров ангиотензина II и eNOS, при этом наименьшие значения были определены в группе СД2 для PAI-1, ангиотензина II и eNOS ($p<0,001$). Предсказуемо уровни СРБ оказались наиболее высокими в группе СД2 и наиболее низкими – в группе контроля ($p<0,001$). Концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) статистически не различались во всех трех группах ($p<0,075$). По данным клинического анализа крови, лишь уровень лейкоцитов был статистически значимо выше в группе СД2 (хотя и оставался в пределах референсных значений; $p<0,005$), в то время как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не различалась между группами СД1 и СД2 ($p<0,766$). Концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины были выше в группе СД2 ($p<0,001$, $p=0,026$, $p<0,001$ соответственно). При этом мы не обнаружили в нашем исследовании, чтобы параметры липидограммы у пациентов с СД2 были выше таковых у пациентов с СД1.

Корреляционный анализ группы СД2 показал связи sCD14 с HbA_{1c} (сила корреляции 0,404), зонулином (0,398). Зонулин также коррелировал с уровнем эндотелина-1 и ИМТ (две традиционные провоспалительные ассоциации; 0,312 и 0,343 соответственно). ЛСБ коррелировал с VEGF (0,620) и СРБ (0,430). Тот же СРБ коррелировал с такими классическими «прокси» хро-

нического системного воспаления, как липопротеины низкой плотности (ЛПНП; 0,333) и HbA_{1c} (0,430).

Обсуждение

ЛСБ, ВР1, SCD14 являются белками иммунного ответа на поступающий в системный кровоток ЛПС. Соответственно, их уровни должны быть повышены в сценариях хронического системного воспаления (воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, воспалительные артропатии). При СД2 титры ЛСБ и SCD14 значительно повышены. Ожирение, резистентность к инсулину, диетические факторы, дислипидемия оказывают сочетанное влияние на хроническое низкоинтенсивное воспаление и ассоциированные с ним изменения в параметрах кишечной проницаемости (ЛСБ, ВР1, SCD14, зонулин).

Предположительно, при СД2 большую роль играет метаболическая эндотоксинемия – специфическое состояние повышенной проницаемости кишечного барьера, позволяющее ЛПС от грамотригативных бактерий входить в системный кровоток. В то же время метаболическая эндотоксинемия при СД1 выражена в значительно меньшей степени. Наблюдаемые метаболические нарушения при СД1 обусловлены прежде всего аутоиммунным процессом.

Наши данные дополнительно подтверждают эту идею: пациенты с СД2 имели в крови наиболее высокие среди всех групп концентрации ЛСБ. Уровни ВР1 были реципрокно снижены в группе пациентов с СД2, что подтверждает традиционный взгляд на антагонистические отношения ЛСБ и ВР1. ЛСБ может рассматриваться как суррогатный маркер воспаления, реципрокное «падение» ЛСБ дополнительно подчеркивает по-

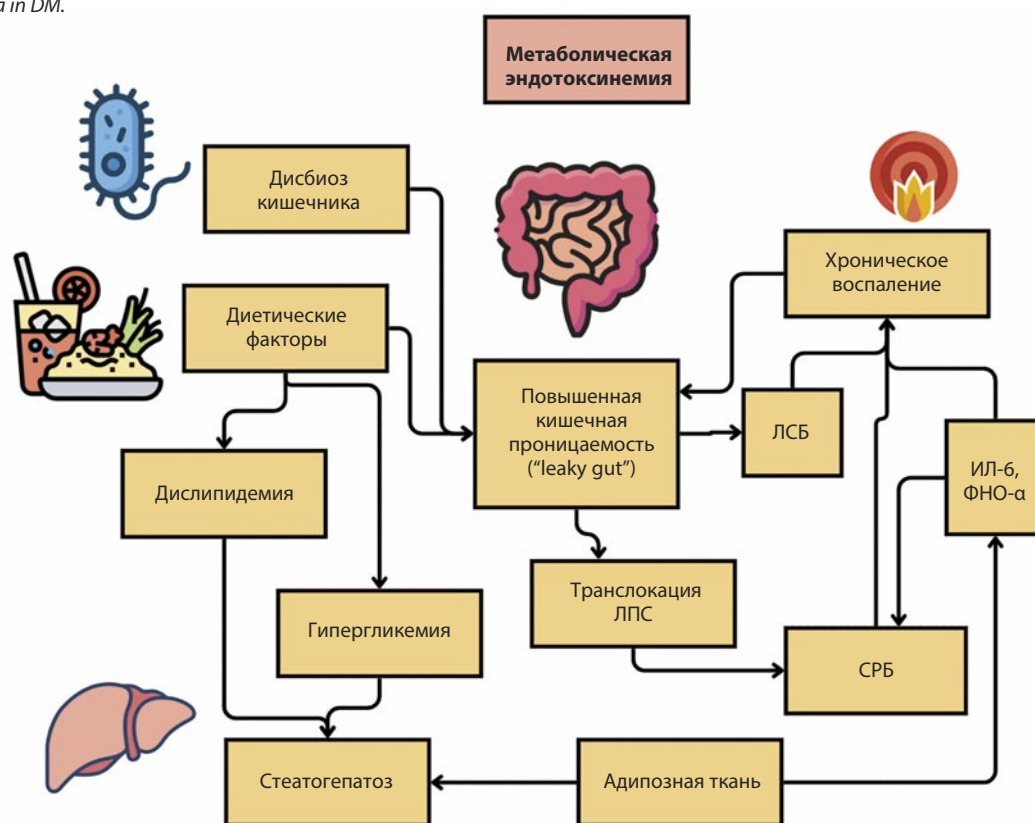
Таблица 2. Лабораторные показатели у пациентов с СД1, СД2 и группы контроля, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Laboratory indicators in patients with DM1, DM2 and control groups, Me [25th; 75th percentile]

Маркеры	Контроль (n=42)	Группа СД1 (n=92)	Группа СД2 (n=45)	p
	к	1	2	
ЛСБ, мг/л	1,05 [0,33; 1,78]	5,76 [4,37; 8,65]	7,95 [6,3; 10,0]	<0,001* $p_{к-1}<0,001*$ $p_{к-2}<0,001*$
BPI, пг/мл	395,0 [145,0; 895,0]	57,0 [56,0; 136,5]	10,0 [0,0; 68,0]	<0,001* $p_{к-1}<0,001*$ $p_{к-2}<0,001*$
sCD14, пг/мл	1,36 [0,88; 2,41]	10,4 [7,0; 24,3]	1,18 [0,59; 8,12]	<0,001* $p_{к-1}<0,001*$ $p_{1-2}<0,001*$
Зонулин, нг/мл	123,1 [91,7; 169,3]	174,0 [156,0; 227,3]	104,0 [76,0; 265,0]	<0,001* $p_{к-1}<0,001*$ $p_{1-2}=0,003*$
Эндотелин-1, пкг/мл	26,4 [21,3; 34,1]	34,3 [27,5; 39,9]	28,0 [25,0; 30,1]	<0,001* $p_{к-1}=0,02*$ $p_{к-2}<0,001*$ $p_{1-2}<0,001*$
Ангиотензин II, пкг/мл	103,7 [37,0; 166,6]	134,0 [84,0; 204,0]	40,7 [25,9; 74,1]	<0,001* $p_{к-1}=0,008*$ $p_{к-2}=0,002*$ $p_{1-2}<0,001*$
TGF- β , нг/мл	1,32 [0,17; 4,27]	2,1 [1,5; 3,11]	0,21 [0,03; 0,9]	<0,001* $p_{к-2}=0,016*$ $p_{1-2}<0,001*$
СРБ, мг/л	0,15 [0,09; 0,31]	0,81 [0,43; 2,07]	1,66 [0,92; 2,7]	<0,001* $p_{к-1}<0,001*$ $p_{к-2}<0,001*$ $p_{1-2}=0,030*$
VEGF, МЕ/мл	6,07 [3,99; 13,3]	11,0 [4,5; 55,0]	21,9 [15,6; 36,4]	0,075
eNOS	0,05 [0,01; 0,1]	0,2 [0,2; 0,2]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001* $p_{к-2}<0,001*$ $p_{1-2}<0,001*$
PAI-1, Ед/мл	4,66 [1,99; 14,4]	4,48 [1,52; 8,6]	0,308 [0,02; 0,72]	<0,001* $p_{к-2}<0,001*$ $p_{1-2}<0,001*$
СКФ, мл/мин	–	81, 0 [70,0; 95,0]	73,5 [58,0; 86,0]	0,029*
HbA _{1c} , %	–	8,4 [7,25; 10,9]	9,05 [7,45; 9,95]	0,548
Достижение целевых показателей HbA _{1c} , n (%)	–	15 (17,2)	7 (19,4)	0,799
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	–	5,95 [4,9; 7,3]	7,05 [6,1; 7,75]	0,005*
СОЭ, мм/ч	–	13,5 [6,0; 25,0]	14,0 [7,5; 24,0]	0,766
АЛТ, Ед/л	–	16,9 [12,9; 25,6]	25,5 [19,1; 45,0]	<0,001*
АСТ, Ед/л	–	18,3 [14,4; 24,8]	20,8 [17,8; 31,4]	0,026*
Холестерин, ммоль/л	–	4,9 [4,2; 5,7]	4,75 [4,1; 5,5]	0,703
Триглицериды, ммоль/л	–	1,03 [0,71; 1,52]	1,9 [1,34; 2,79]	<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	–	1,42 [1,17; 1,72]	1,04 [0,84; 1,31]	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	–	2,67 [2,06; 3,19]	2,74 [2,04; 3,23]	0,880
Хлориды, ммоль/л	–	104,6 [103,0; 107,4]	103,9 [102,2; 105,4]	0,079
Калий, ммоль/л	–	4,52 [4,34; 4,75]	4,49 [4,33; 4,78]	0,837
Натрий, ммоль/л	–	140,7 [139,0; 142,1]	142,2 [140,6; 143,2]	0,004*
Мочевина, ммоль/л	–	4,66 [3,93; 5,8]	6,06 [5,1; 7,5]	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	–	85,4 [74,0; 100,0]	87,5 [72,7; 102,5]	0,844
Микроальбуминурия	–	16,3 [10,3; 32,6]	32,5 [13,05; 93,4]	0,025*

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

*Результаты достоверны при $p<0,05$.

Эндотоксинемия при СД. *Endotoxemia in DM.*



вышенный уровень системного воспаления, наблюдаемого у пациентов с СД.

С другой стороны, концентрации зонулина, белка обратимой проницаемости кишечного барьера, были выше у пациентов с СД1. Мы не смогли найти однозначных объяснений этому феномену, так как ожидалось, что уровни зонулина должны быть выше в группе пациентов с СД2, что находится в согласии с данными литературы [4]. Наблюдаемое нами несоответствие может быть приписано сдвигу с зонулин-опосредованного каскада, повышающего кишечную проницаемость, на альтернативные механизмы.

Вероятно, что при СД2, особенно в случае хорошо контролируемого заболевания, зонулин играет меньшую роль в развитии эндотоксинемии. В то же время ЛСБ хотя и хорошо известен в литературе своей корреляцией с зонулином [5], тем не менее отражает именно транслокацию ЛПС по оси «кишечник – энтерогепатическая циркуляция», но не молекулярные механизмы кишечной проницаемости (в том числе опосредованные зонулином) [6]. Проницаемость кишечного эпителия могут повышать и другие факторы, помимо зонулина (бактериальный дисбиоз, в том числе синдром избыточного бактериального роста, диетические факторы и т.д.) [6].

СД2 характеризуется более выраженным в сравнении с СД1 низкоинтенсивным воспалением в кишечнике. Зонулиновый каскад может истощаться при СД2 в случае дисфункции кишечного эпителия (повреждение

плотных соединений в результате хронического воспаления эпителиальных клеток) [7].

Постоянный приток ЛПС «извне» стимулирует синтез ЛСБ и СРБ. Помимо прочего, СРБ может рассматриваться как независимый системный фактор кишечного воспаления у пациентов с СД2 (что приводит к зонулин-независимой транслокации ЛПС через кишечный эпителий в кровоток).

Пациенты с СД2 имеют более высокие показатели ИМТ – наши экспериментальные данные согласуются с данными литературы [4]. Сам по себе более высокий ИМТ означает избыток висцеральной адипозной ткани, являющейся источником интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), которые могут усиливать кишечное воспаление (как через зонулиновый каскад, так и вне его) [8].

Отдельно следует упомянуть, что медикаменты (метформин, агонисты глюкагон-подобного пептида, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы) способны сами по себе улучшать барьерную функцию кишечника и снижать зонулин-опосредованную кишечную проницаемость [9, 10]. Так, даже при наличии ЛПС-обусловленного воспаления уровни зонулина могут оставаться сниженными.

Наши данные показали корреляционные связи между ЛСБ, СРБ, ЛПНП и VEGF, наглядно демонстрируя, что метаболическая эндотоксинемия в контексте СД2 является частью системного процесса, характеризующегося хроническим воспалением (которое в свою

очередь влечет наблюдаемую в нашем исследовании более высокую частоту диабетических осложнений), а не изолированным феноменом, относящимся к сфере патофизиологии кишечного тракта (см. рисунок).

Эндотоксинемия при СД1 характеризуется иным «портретом» воспалительных маркеров. Первым отличием, бросающимся в глаза, являются более низкие уровни ЛСБ, СРБ и более высокие – зонулина. Мы предполагаем, что это может быть частично объяснено тем, что ЛПС при СД1 выступает не только в качестве воспалительного «нагрузочного» материала (классический пример – «перегрузка» иммунной системы мышей *in vivo* высокими дозами эндотоксина с последующей провокацией острого артрита), но и как иммунный триггер, запускающий активацию дендритических клеток и моноцитов через Toll-like receptor 4. В нашем исследовании пациенты с СД1 имели значительно более высокие уровни зонулина, чем пациенты с СД2, – это может свидетельствовать об асимметричности роли зонулина при обоих заболеваниях. Мы можем предположить, что зонулин играет более значимую роль при СД1, чем при СД2. Это косвенно подтверждается данными литературы: уровень зонулина повышался в крови детей в период до дебюта СД1 [11].

Заключение

Эндотоксинемия при СД2 носит метаболический характер, в то время как при СД1 – скорее «аутоиммунный», т. е. в большей степени опосредованный через зонулин, чем через хроническое воспаление, наблюдаемое у пациентов с СД2. Например, дополнительно это подтверждается более высокой частотой встречаемости целиакии среди пациентов с СД1 [12].

Роль эндотоксинемии у пациентов с СД2 и СД1 остается не до конца изученным вопросом. Низкоинтенсивное воспаление и метаболическая эндотоксинемия тесно взаимосвязаны. Метаболическая эндотоксинемия, вероятно, является более значимым таргетом для терапии в контексте СД2, нежели СД1. Наши данные дополнительно подтверждают, что активный контроль над низкоинтенсивным воспалением и связанным с

ним развитием клинических манифестаций является особенно актуальным для СД2.

Ограничения исследования. Клинические диагнозы и осложнения устанавливались на основании медицинской документации и, при возможности, соответствующих клинических критериев. Мы не проводили амбулаторное измерение артериального давления для установления диагноза АГ. Коронароангиография не проводилась в рамках нашего исследования для определения диагноза ИБС (стенокардия напряжения). Клинические диагнозы устанавливались профильными специалистами (эндокринолог, нефролог, офтальмолог, ангиохирург, невролог).

Частота клинических манифестаций СД1 и СД2 формально не оценивалась в группе контроля. Все участники группы контроля проходили осмотр терапевта и не предъявляли активных жалоб на момент рекрутирования в исследование и в течение исследования и были признаны практически здоровыми.

Мы не исследовали напрямую концентрации ЛПС в крови всех участников исследования. В первую очередь это связано с гетерогенностью понятия «липополисахарид». Ввиду этого мы отдали предпочтение стандартизированным методам оценки эндотоксинемии (ЛСБ, зонулин, SCD14, СРБ). Наш, несколько дискреционный, метод оценки основан на данных литературы, так как не существует формально унифицированных лабораторных критериев эндотоксинемии.

Ряд параметров не исследовался в группе контроля (СКФ, HbA_{1c}, ДАД, САД, общий анализ крови, общий анализ мочи, СЭБ, АЛТ, АСТ, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, электролиты крови, креатинин, мочевины).

Финансирование и спонсорская поддержка. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20052 (<https://rscf.ru/project/24-25-20052/>).

Financing and sponsorship. This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no. 24-25-20052 (<https://rscf.ru/project/24-25-20052/>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–23. DOI: 10.14341/DM13035
Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus* 2023;26(2):104–23. DOI: 10.14341/DM13035 (in Russian).
- Bodke H, Wagh V, Kakar G. Diabetes Mellitus and Prevalence of Other Comorbid Conditions: A Systematic Review. *Cureus* 2023 Nov 24;15(11):e49374.
- Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. М.: Наука; 2021. 184 с. Yakovlev M.Yu. Systemic endotoxemia. Moscow: Nauka; 2021. 184 p. (in Russian).
- Khalil M., Addai Ali H., Alhilo M. Role of Zonulin level as new metabolic biomarker in diabetes mellitus patients and associated complications. *AIP Conf Proc* 2022 Jan 11;2386(1):030013.
- Pellicano C, Oliva A, Colalillo A et al. Serum markers of microbial translocation and intestinal damage in assessment of gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Med* 2024 Sep 19;24(1):225.
- Haskey N, Eisele M, Bruno A et al. Biomarkers of Intestinal Permeability Are Influenced by Diet in Patients with Ulcerative Colitis-An Exploratory Study. *Diagnostics (Basel)* 2024 Nov 22;14(23):2629.
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016 Oct 21;4(4):e1251384.
- Zihni C, Mills C, Matter K et al. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17:564–80.
- Fernández-Valero A, Peña-Montero N, Lima-Rubio F et al. Changes in Oxidative Stress and Intestinal Permeability during Pregnancy in Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin or Insulin and Healthy Controls: A Randomized Controlled Trial. *Antioxidants (Basel)* 2023 Nov 8;12(11):1981.

10. Babu SN, Govindarajan S, Vijayalakshmi MA, Noor A. Role of zonulin and GLP-1/DPP-IV in alleviation of diabetes mellitus by peptide/polypeptide fraction of Aloe vera in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *J Ethnopharmacol* 2021 May 23;272:113949.
11. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes* 2006 May;55(5):1443-9.
12. Wood Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Jul;36(5):e3309. DOI: 10.1002/dmrr.3309. Epub 2020 Mar 31.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоглазов Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, зав. каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: biloglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9640-754X

Горлов Александр Александрович – ассистент каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: Alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Яцков Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: egermd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5486-7262

Агеева Елизавета Сергеевна – д-р мед. наук, зав. каф. биологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ageevaeliz@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4590-3580

Репинская Ирина Николаевна – ассистент каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: repinskaya.irina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6200-1699

Загидуллина Эмилия Рафилевна – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Поступила в редакцию: 06.05.2025

Поступила после рецензирования: 14.05.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Beloglazov – Dr. Sci. (Med.), Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: biloglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9640-754X

Aleksandr A. Gorlov – Assistant, Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: Alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Igor A. Yatskov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: egermd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5486-7262

Elizaveta S. Ageeva – Dr. Sci. (Med.), Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ageevaeliz@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4590-3580

Irina N. Repinskaya – Assistant, Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: repinskaya.irina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6200-1699

Emilia R. Zagidullina – Student, Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Received: 06.05.2025

Revised: 14.05.2025

Accepted: 15.05.2025



Интегративный клинико-геномный анализ моноаллельной патогенной субституции p.Thr228Met гена *GCK* как нозологического маркера сахарного диабета 3-го типа (MODY 2) с фенотипом умеренной стабильной гипергликемии и сохранным секреторным потенциалом β -клеток

С.М. Юрин[✉], Д.А. Апальков, Т.А. Миненкова, Н.С. Разинькова, А.В. Серёжкина

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

[✉]yurinsvyat@gmail.com

Аннотация

Моногенные формы сахарного диабета, объединяемые в группу MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), представляют собой редкие генетически детерминированные варианты заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, манифестирующие в молодом возрасте при сохранной секреции инсулина и отсутствии аутоиммунных маркеров. Одним из наиболее изученных подтипов является глюкокиназоассоциированный сахарный диабет (MODY 2), обусловленный мутациями в гене *GCK*, кодирующем фермент глюкокиназу – ключевой сенсор глюкозы β -клеток поджелудочной железы. Генетически верифицированные случаи MODY 2 характеризуются стабильным течением, мягкой гипергликемией и низким риском сосудистых осложнений, что требует дифференцированного терапевтического подхода.

Цель. Представить клинико-геномную характеристику пациента с гетерозиготной патогенной субституцией p.Thr228Met гена *GCK*, определяющей развитие сахарного диабета 3-го типа (MODY 2), и проанализировать особенности фенотипа в контексте метаболической и наследственной предрасположенности.

Материалы и методы. Проведен анализ клинического случая пациента мужского пола 20 лет с ранней манифестацией гипергликемии, отрицательным анализом на аутоантитела к антигенам β -клеток и сохранной секрецией С-пептида. Выполнено молекулярно-генетическое исследование панели «Сахарный диабет – гиперинсулинизм» методом массового параллельного секвенирования (Illumina; покрытие >99%), выявившее патогенный вариант с.683C>T (p.Thr228Met) в гетерозиготном состоянии. Данные интерпретированы с учетом критериев ACMG и отечественных рекомендаций.

Заключение. Гетерозиготная мутация p.Thr228Met гена *GCK* определяет устойчивый фенотип умеренной гипергликемии при сохранной функции β -клеток, соответствующий клиническому варианту MODY 2. Диагностическая верификация моногенного диабета посредством секвенирования является ключевым элементом персонализированного подхода, позволяющим избежать необоснованной интенсификации терапии и оптимизировать метаболический контроль.

Ключевые слова: сахарный диабет 3-го типа, MODY 2, *GCK*, глюкокиназа, p.Thr228Met, моногенный диабет, молекулярная диагностика, клинический случай.

Для цитирования: Юрин С.М., Апальков Д.А., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С., Серёжкина А.В. Интегративный клинико-геномный анализ моноаллельной патогенной субституции p.Thr228Met гена *GCK* как нозологического маркера сахарного диабета 3-го типа (MODY 2) с фенотипом умеренной стабильной гипергликемии и сохранным секреторным потенциалом β -клеток. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 39–42. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00691

Integrative clinicogenomic analysis of the monoallelic pathogenic substitution p.Thr228Met in the *GCK* gene as a nosological marker of type 3 diabetes (MODY 2) with a phenotype of moderate stable hyperglycemia and preserved β -cell secretory capacity

Svyatoslav M. Yurin[✉], Dmitry A. Apalkov, Tatiana A. Minenkova, Natalia S. Razinkova, Alexandra V. Serezhkina

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

[✉]yurinsvyat@gmail.com

Abstract

Monogenic forms of diabetes mellitus, collectively classified as MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), represent rare, genetically determined variants of the disease with an autosomal dominant inheritance pattern, typically manifesting at a young age while maintaining preserved insulin secretion and the absence of autoimmune markers. One of the most well-characterized subtypes is glucokinase-associated diabetes (MODY 2), caused by mutations in the *GCK* gene encoding glucokinase – a key glucose sensor of pancreatic β -cells. Genetically verified cases of MODY 2 are characterized by a stable clinical course, mild hyperglycemia, and a low risk of vascular complications, which necessitates a differentiated therapeutic strategy.

Aim. To present the clinico-genomic characterization of a patient carrying a heterozygous pathogenic p.Thr228Met substitution in the *GCK* gene, determining the development of type 3 diabetes (MODY 2), and to analyze the phenotypic features in the context of metabolic and hereditary predisposition.

Materials and methods. A clinical case of a 20-year-old male with early-onset hyperglycemia, negative autoantibodies to β -cell antigens, and preserved C-peptide secretion was analyzed. Molecular genetic testing using the “Diabetes–Hyperinsulinism” gene panel was performed by next-generation sequencing (Illumina platform, >99% target coverage), revealing a pathogenic c.683C>T (p.Thr228Met) variant in a heterozygous state. The data were interpreted in accordance with ACMG standards and national guidelines.

Conclusions. The heterozygous p.Thr228Met mutation in the *GCK* gene defines a stable phenotype of moderate hyperglycemia with preserved β -cell function, consistent with the clinical variant of MODY 2. Molecular genetic verification of monogenic diabetes via sequencing is a key component of personalized medicine, allowing clinicians to avoid unwarranted therapy intensification and to optimize metabolic control.

Keywords: type 3 diabetes, MODY 2, *GCK*, glucokinase, p.Thr228Met, monogenic diabetes, molecular diagnostics, clinical case.

For citation: Yurin S.M., Apalkov D.A., Minenkova T.A., Razinkova N.S., Serezhkina A.V. Integrative clinicogenomic analysis of the monoallelic pathogenic substitution p.Thr228Met in the *GCK* gene as a nosological marker of type 3 diabetes (MODY 2) with a phenotype of moderate stable hyperglycemia and preserved β -cell secretory capacity. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 39–42 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00691

Сахарный диабет 3-го типа (MODY 2), ассоциированный с мутациями в гене *GCK*, представляет собой одну из наиболее изученных, но при этом нередко недодиагностируемых форм моногенного диабета, характеризующуюся стабильной гипергликемией умеренной степени при сохранной инсулинсекреторной функции β -клеток и отсутствии аутоиммунных маркеров повреждения островкового аппарата [1–4]. С точки зрения нозологической классификации данный вариант относится к группе аутосомно-доминантных форм диабета молодого возраста, включающей, по современным данным, не менее 14 молекулярно-генетически верифицированных подтипов, обусловленных патогенными вариантами в различных регуляторных локусах β -клеточного метаболизма и инсулиногенеза [3, 5, 6].

Фенотипические проявления MODY 2 определяются первичным нарушением глюкозочувствительности β -клеток вследствие дисфункции глюкокиназы – фермента, катализирующего фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат и функционирующего в качестве «глюкозного сенсора» [5, 6]. Мутации в гене *GCK* приводят к сдвигу пороговой чувствительности β -клеток к глюкозе в сторону повышения, что вызывает компенсаторное смещение равновесного уровня гликемии и формирование состояния персистирующей гипергликемии низкой интенсивности [7]. При этом секреция инсулина сохраняется, уровень С-пептида соответствует нормальным или слегка сниженным значениям, а структурная целостность β -клеточного пула не нарушена, что отличает MODY 2 от классических форм сахарного диабета 1-го и 2-го типа [8].

Эпидемиологически MODY 2 встречается приблизительно в 20–30% всех случаев моногенных форм диабета, однако вследствие фенотипического сходства с легкими вариантами диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе он нередко остается нераспознанным [9]. Средний возраст манифестации заболевания варьирует от раннего детства до юношеского периода, при этом клинические проявления минимальны: гипергликемия натощак обычно не превышает 7,5 ммоль/л, а уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) колеблется в пределах 6–7,5% [2, 7–9].

Молекулярно-генетические исследования выявили более 600 различных патогенных вариантов в гене *GCK*, включая миссенс-, нонсенс- и сплайсинг-мутации, а также малые делеции и инсерции [1]. Среди них замена p.Thr228Met (rs80356655), локализованная в 7-м

экзоне гена, относится к числу наиболее патогенных и консервативных, затрагивая функционально значимую область, участвующую в конформационной стабилизации фермента [10]. Мутация нарушает аффинность глюкокиназы к глюкозе, снижая скорость катализируемой реакции, что проявляется в сдвиге «установочной точки» метаболического сенсора и клинической стабилизации умеренной гипергликемии [6, 8, 10–12].

Патогенетическая концепция MODY 2 базируется на принципе «метаболической перенастройки» β -клетки, при которой происходит адаптация ее секреторного ответа к повышенному порогу гликемического раздражения. Отсутствие прогрессирования гипергликемии и минимальная вероятность сосудистых осложнений определяют благоприятный прогноз заболевания [2, 9]. В отличие от инсулинзависимых форм диабета, фармакотерапия при MODY 2, как правило, не требуется; базисными являются диетические рекомендации и контроль углеводного обмена [2, 5, 11, 12]. С другой стороны, своевременная молекулярная верификация имеет ключевое значение для исключения ошибочной инсулинотерапии и предотвращения гипогликемических состояний [2, 4].

Современные диагностические стандарты предполагают обязательное применение секвенирования нового поколения (NGS) в составе панелей, охватывающих гены *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *KCNJ11* и др. Интерпретация выявленных вариантов должна осуществляться в соответствии с критериями Американского колледжа медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG) и национальными руководствами, что обеспечивает воспроизводимость результатов и клиническую валидацию патогенности мутаций [2, 5–8, 11].

Глюкокиназоассоциированный сахарный диабет 3-го типа (MODY 2) представляет собой модель моногенного метаболического расстройства с четко определенным молекулярным субстратом и уникальной клинко-биохимической характеристикой. Исследование таких случаев не только расширяет понимание механизмов регуляции гликемии, но и служит основой для формирования парадигмы персонализированной эндокринологии, ориентированной на генетическую идентичность пациента и оптимизацию лечебной стратегии.

Клинический случай

В специализированное эндокринологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

поступил пациент 3., 20 лет, с направительным диагнозом «сахарный диабет неуточненного типа» для углубленной дифференциальной диагностики формы заболевания и определения дальнейшей терапевтической тактики. По данным анамнеза, впервые повышение уровня глюкозы натощак до 7,1 ммоль/л было зарегистрировано в возрасте 6 лет при проведении планового обследования, что сопровождалось нормальными показателями постпрандиальной гликемии и отсутствием клинических признаков декомпенсации углеводного обмена. В течение последующих лет уровень гликемии оставался умеренно повышенным, не превышая 7,5 ммоль/л, при этом эпизодов кетоацидоза, выраженной полиурии, полидипсии или потери массы тела не наблюдалось.

Анамнез жизни не отягощен: перенес тонзиллэктомию (2013) и варикоцелэктомию (2023), аллергический и эпидемиологический анамнез без особенностей. Наследственность отягощена по линии обоих родителей: сахарный диабет 2-го типа у прабабушек, что указывает на возможную межпоколенную трансмиссию метаболических нарушений по аутосомно-доминантному типу. Вредные привычки отсутствуют, физическая активность достаточная.

При первичном осмотре состояние пациента удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, масса тела 70 кг, рост 185 см, индекс массы тела 20,4 кг/м², что соответствует норме. Гемодинамические показатели стабильны, артериальное давление 118/72 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 72 уд/мин. Объективно признаков липодистрофии, ксантоматозных высыпаний, микроангиопатических проявлений или диабетической нейропатии не выявлено.

По данным лабораторного обследования уровень HbA_{1c} составил 6,6% (IFCC – 49 ммоль/моль), средняя гликемия по eAG – 7,9 ммоль/л. Концентрация С-пептида – 0,86 нг/мл (при норме 0,73–4,37), что указывает на сохранную секреторную функцию β-клеток. Анализы на антитела к GAD, IA2, IAA и ICA – отрицательные, что исключает аутоиммунную природу заболевания. Уровень креатинина – 102,3 мкмоль/л, показатели печеночных ферментов и липидного профиля – в пределах физиологической нормы.

Для уточнения этиологии гипергликемии проведено молекулярно-генетическое исследование панели «Сахарный диабет – гиперинсулинизм» методом массового параллельного секвенирования (Illumina, 2×150 п.о.). Средняя глубина покрытия – 156, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10х – 99%. Обнаружен ранее описанный патогенный вариант с.683C>T (p.Thr228Met) в 7-м экзоне гена *GCK* (NM_000162.5) в гетерозиготном состоянии, зарегистрированный в базе ClinVar (rs80356655) и аннотированный как клинически значимый для MODY 2. Данный вариант отсутствует в популяционных базах gnomAD v3.1.2 и локализован в высококонсервативном кодоне, что свидетельствует о его функциональной значимости.

Пациент получал терапию производными сульфонилмочевины (гликлазид МВ) и ингибиторами SGLT2 (эмпаглифлозин), однако на фоне лечения наблюдались ухудшение гликемического контроля и эпизоды дискомфорта, что привело к самостоятельной отмене препаратов. После отмены гипогликемизирующей терапии и коррекции питания показатели гликемии стабилизировались в пределах 5,0–10,0 ммоль/л, уровень HbA_{1c} снизился до 6,9%. Эти данные указывают на неэффективность стимуляции секреции инсулина при MODY 2, что подтверждает метаболическую автономность данного варианта диабета и отсутствие необходимости в медикаментозном вмешательстве.

По результатам консилиума установлен клинический диагноз: «Сахарный диабет 3-го типа (MODY 2), обусловленный гетерозиготной мутацией p.Thr228Met гена *GCK*, без осложнений (E13.9 по МКБ-10)». Рекомендованы диетотерапия с ограничением легкоусвояемых углеводов, ежедневный самоконтроль гликемии, мониторинг HbA_{1c} каждые 3 мес, ежегодное обследование на предмет наличия диабетических осложнений и динамическое наблюдение у эндокринолога.

Обсуждение

Представленный случай иллюстрирует классический фенотип глюкокиназоассоциированного сахарного диабета 3-го типа (MODY 2) – редкой формы моногенного диабета, характеризующейся стабильной умеренной гипергликемией при отсутствии признаков аутоиммунного β-клеточного повреждения и сохранной секрецией инсулина. Генетическая верификация патогенного варианта p.Thr228Met гена *GCK* позволила однозначно идентифицировать нозологическую принадлежность заболевания и исключить ошибочную трактовку его как диабета 1-го или 2-го типа. Патогенетически обнаруженная замена аминокислоты треонина на метионин в позиции 228 нарушает конформационную динамику каталитического домена глюкокиназы, снижая ее аффинность к глюкозе и повышая порог стимуляции секреции инсулина. Это ведет к формированию состояния компенсированной гипергликемии без тенденции к декомпенсации и без выраженных сосудистых осложнений. Клиническая стабильность, отсутствие кетоацидоза и минимальные метаболические отклонения позволяют рассматривать MODY 2 как доброкачественную форму диабета, требующую индивидуализированного подхода без фармакологической нагрузки.

С диагностической точки зрения данный случай подчеркивает важность включения молекулярно-генетического тестирования в алгоритм обследования молодых пациентов с гипергликемией, отрицательными результатами анализа на аутоантитела и сохранным уровнем С-пептида. Геномная стратификация диабета не только обеспечивает корректное определение нозологической формы, но и позволяет избежать назначения нецелесообразной терапии, снизить риск ятрогенных осложнений и оптимизировать долгосрочное ведение пациента.

Заключение

Описанный клинический пример демонстрирует значение интегративного клинко-геномного анализа как ключевого инструмента персонализированной эндокринологии. Генетическая верификация варианта p.Thr228Met в гене *GCK* подтверждает роль молекулярных технологий в формировании новой парадигмы диагностики и лечения сахарного диабета, ориентированной не на симптоматику, а на фундаментальные механизмы патогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующей кафедрой педиатрии Ирине Григорьевне Хмелевской за методическую поддержку и научное консультирование.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Irina G. Khmelevskaya, Head of the Department of Pediatrics, for methodological support and scientific advising.

Этическое соответствие. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 15.03.2025).

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013) and approved by the Ethics Committee of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 4 dated March 15, 2025).

Литература / References

1. Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328(10):697-702. DOI: 10.1056/NEJM199303113281005
2. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn ALS et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care* 2015;38(7):1383-92. DOI: 10.2337/dci14-2769
3. Richards S, Aziz N, Bale S et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
4. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014;311(3):279-86. DOI: 10.1001/jama.2013.283980
5. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009;30(11):1512-26. DOI: 10.1002/humu.21110
6. Mantovani V, Salardi S, Cerreta V et al. Identification of eight novel glucokinase mutations in Italian children with maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 2003;22(4):338. DOI: 10.1002/humu.9179
7. López AP, de Dios A, Chiesa I et al. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;118:38-43. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.057
8. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003;22(5):353-62. DOI: 10.1002/humu.10277
9. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS et al. Monogenic diabetes: from genetic insights to population-based precision in care. Reflections from a *Diabetes Care* editors' expert forum. *Diabetes Care* 2020;43(12):3117-28. DOI: 10.2337/dci20-0065
10. Tinto N, Zagari A, Capuano M et al. Glucokinase gene mutations: structural and genotype-phenotype analyses in MODY children from South Italy. *PLoS One* 2008;3(4):e1870. DOI: 10.1371/journal.pone.0001870
11. Abu Aql Y, Alnesf A, Aigha II et al. Glucokinase (GCK) in diabetes: from molecular mechanisms to disease pathogenesis. *Cell Mol Biol Lett* 2024;29(1):120. DOI: 10.1186/s11658-024-00640-3
12. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):4055-62. DOI: 10.1210/jc.2013-1279

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юрин Святослав Максимович – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: yurinsvyat@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1593-9722

Апальков Дмитрий Александрович – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: apalkov_246@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1827-7595.

Миненкова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5099-4734.

Разинькова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID ID: 0000-0001-7711-8865.

Серёжкина Александра Владимировна – ассистент каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498.

Поступила в редакцию: 10.10.2025

Поступила после рецензирования: 13.10.2025

Принята к публикации: 16.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav M. Yurin – 5th year Student, KSMU. E-mail: yurinsvyat@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1593-9722

Dmitry A. Apalkov – 5th year Student, KSMU. E-mail: apalkov_246@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1827-7595

Tatiana A. Minenkova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., KSMU. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Natalia S. Razinkova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., KSMU. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID ID: 0000-0001-7711-8865

Alexandra V. Serezhkina – Assistant, KSMU. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Received: 10.10.2025

Revised: 13.10.2025

Accepted: 16.10.2025



Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиометаболические факторы риска

Ф.Х. Дзгоева¹✉, О.А. Радаева², К.А. Красноглазова², А.А. Архипкин³, Э.К. Мамиева⁴, С.А. Сметанина⁵, Е.С. Вьючнова⁶

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

³ ООО «НЦ ЭФИС», Москва, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

⁶ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

✉ fatima.dzgoeva@gmail.com

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является ключевым компонентом кардио-рено-гепато-метаболического синдрома и тесно связана с повышением сердечно-сосудистого риска. Заболевание отражает системные нарушения обмена веществ, включая инсулинорезистентность, дислипидемию и хроническое воспаление, что определяет его значимость не только для гастроэнтерологии, но и для кардиологии и эндокринологии. Несмотря на высокую распространенность НАЖБП, сведения о клинко-биохимических особенностях заболевания в российской популяции остаются ограниченными.

Цель. Оценить взаимосвязь НАЖБП с ключевыми кардиометаболическими факторами риска, а также выявить возрастные и половые особенности метаболических и биохимических показателей.

Материалы и методы. В исследование включены 256 взрослых пациентов, из которых 186 имели визуально подтвержденную НАЖБП, а 70 составили контрольную группу. Исключались пациенты с вирусными гепатитами, злоупотреблением алкоголем, заболеваниями печени иной установленной этиологии, лица, принимавшие препараты, влияющие на функцию печени, а также беременные и кормящие женщины. Всем участникам проводили антропометрические измерения и биохимическое исследование крови. Ассоциации факторов риска с НАЖБП оценивали с помощью однофакторной и множественной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Мужской пол ассоциировался с 4-кратным повышением распространенности НАЖБП (ОШ 3,97; $p=0,0007$). Избыточная масса тела [индекс массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м², категория ожирения исключена] увеличивала вероятность заболевания более чем в 30 раз (ОШ 30,6; $p<0,001$) по сравнению с контролем. При включении в анализ пациентов с ожирением продемонстрировано, что ИМТ ≥ 25 кг/м² ассоциирован с увеличением вероятности развития НАЖБП более чем в 100 раз (ОШ 109,8; $p<0,001$). Гипергликемия $\geq 5,6$ ммоль/л повышала риск НАЖБП в 49 раз (ОШ 49,14; $p<0,001$). Индексы НОМА-IR и TyG являлись независимыми предикторами риска НАЖБП (ОШ 1,52 и 3,65; $p<0,001$). Повышение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС нЛПВП) и триглицеридов (ТГ) сопровождалось ростом риска НАЖБП на 30–40%. Среди биохимических показателей функции печени более высокие уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) отмечались у пациентов с НАЖБП ($p<0,01$). При стратификации по возрасту выявлено снижение уровней АЛТ, АСТ и ЩФ, а также рост уровней гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) в старших возрастных группах. Такая динамика указывает на смену характера нарушений функции печени – от преимущественно цитолитического к холестатическо-фибротическому типу биохимического ответа, отражающему прогрессирование фиброза и развитие внутрипеченочного холестаза.

Заключение. НАЖБП в российской клинической практике ассоциирована с инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, атерогенной дислипидемией и возрастными сдвигами ферментного профиля. Для ранней стратификации риска целесообразно использовать индексы НОМА-IR и TyG, уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л, значения ХС нЛПВП и ТГ, а также возраст-специфическую оценку активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная болезнь печени, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, кардиометаболический риск, кардио-рено-гепато-метаболический синдром.

Для цитирования: Дзгоева Ф.Х., Радаева О.А., Красноглазова К.А., Архипкин А.А., Мамиева Э.К., Сметанина С.А., Вьючнова Е.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиометаболические факторы риска. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 43–54. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00692

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors

Fatima K. Dzgoeva¹✉, Olga A. Radaeva², Ksenia A. Krasnoglazova², Alexander A. Arkhipkin³, Erna K. Mamieva⁴, Svetlana A. Smetanina⁵, Elena S. Vyuchnova⁶

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

² N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

³ EFIS Research Center LLC, Moscow, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

⁶ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

✉ fatima.dzgoeva@gmail.com

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a key component of the cardio-reno-hepato-metabolic syndrome (CRHMS) and is closely associated with an increased risk of cardiovascular disease. The condition represents systemic metabolic dysfunction, including insulin resistance, dyslipidemia, and chronic inflammation, underscoring its relevance not only to gastroenterology but also to cardiology and endocrinology. Despite its high prevalence, data on the clinical and biochemical characteristics of NAFLD in the Russian population remain limited.

Aim. To evaluate the association of NAFLD with major cardiometabolic risk factors and to identify age- and sex-related features of the metabolic and biochemical parameters.

Materials and methods. A total of 256 adult patients were included, of whom 186 had imaging-confirmed NAFLD and 70 comprised the control group. Patients with viral hepatitis, excessive alcohol consumption, liver diseases of other established etiology, use of hepatotoxic or metabolism-modifying drugs, and pregnant or lactating women were excluded. All participants underwent anthropometric assessment and biochemical blood testing. Associations between risk factors and NAFLD were analyzed using univariate and multivariate logistic regression with calculation of odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs).

Results. Male sex was associated with a 4-fold higher prevalence of NAFLD (OR = 3.97; $p=0.0007$). Overweight [body mass index (BMI) 25–30 kg/m², excluding obesity] increased the likelihood of NAFLD more than 30-fold (OR = 30.6; $p<0.001$), compared with control group. When patients with obesity were included in the analysis, BMI ≥ 25 kg/m² was associated with more than a 100-fold increase in the probability of NAFLD (OR = 109.8; $p<0.001$). Hyperglycemia ≥ 5.6 mmol/L increased the risk of NAFLD by 49 times (OR = 49.14; $p<0.001$). Both HOMA-IR and TyG indices were independent predictors of NAFLD (OR = 1.52 and 3.65; $p<0.001$). Elevated levels of non-HDL cholesterol (non-HDL-C) and triglycerides (TG) were associated with a 30–40% higher risk of NAFLD. Even moderate triglyceride elevations (1.7–2.3 mmol/L) tripled NAFLD prevalence (OR = 3.01; $p=0.008$). Among biochemical markers of liver function, higher levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) were observed in patients with NAFLD ($p<0.01$). Age-stratified analysis demonstrated decreasing levels of ALT, AST, and ALP, accompanied by an increase in gamma-glutamyltransferase (GGT) levels in older age groups. This trend may indicate a shift in the pattern of liver dysfunction — from predominantly cytolytic to a cholestatic-fibrotic biochemical profile, reflecting fibrosis progression and the development of intrahepatic cholestasis.

Conclusions. In real-world Russian clinical practice, NAFLD is strongly associated with insulin resistance, abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, and age-related alterations in liver enzyme activity. Early risk stratification should incorporate HOMA-IR and TyG indices, fasting glucose ≥ 5.6 mmol/L, non-HDL-C and TG levels, together with age-specific evaluation of liver enzymes (ALT, AST, ALP, GGT).

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; metabolically associated fatty liver disease; insulin resistance; hyperglycemia; dyslipidemia; triglycerides; non-HDL cholesterol; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; cardiometabolic risk; cardio-reno-hepato-metabolic syndrome.

For citation: Dzgoeva F.K., Radaeva O.A., Krasnoglazova K.A., Arkhipkin A.A., Mamieva E.K., Smetanina S.A., Vyuchnova E.S. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 43–54 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00692

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее распространенная форма хронического поражения печени, выявляемая у 25–35% взрослого населения России и более чем у трети мировой популяции. Для обозначения данного состояния предложен новый термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), отражающий роль системных метаболических нарушений в патогенезе заболевания, однако в действующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации сохраняется официальное наименование НАЖБП [1–3].

Заболевание на ранних стадиях, как правило, протекает бессимптомно, но ассоциируется с высоким риском прогрессирования до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а также внепеченочных осложнений, включая сердечно-сосудистые, эндокринные и онкологические заболевания [4].

В настоящее время НАЖБП рассматривается как важный компонент дисфункции кардио-рено-гепато-метаболической оси [5, 6]. В российской популяции пациентов с недавно диагностированной НАЖБП наиболее распространенными коморбидными состояниями являются ожирение (80,8%), гиперлипидемия (74,6%), артериальная гипертензия (>57,8%) и сахарный диабет 2-го типа (16,8%), что характеризует их как группу повышенного кардиометаболического риска [7]. С патогенетической точки зрения НАЖБП следует рассматривать не как пассивный маркер, а как активное звено кардиометаболического континуума, при котором на-

копление липидов в гепатоцитах способствует развитию инсулинорезистентности, хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции, повышая сердечно-сосудистую смертность [8, 9].

Предпосылками для пересмотра подходов к НАЖБП стали растущая роль компонентов метаболического синдрома в формировании сердечно-сосудистого риска и смертности, развитие концепции синдемии метаболических заболеваний — взаимно усиливающегося взаимодействия ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии, а также обновление представлений о кардио-рено-гепато-метаболическом синдроме (КРГМС). Все это подчеркивает необходимость более ранней диагностики и терапии НАЖБП — так называемого «сдвига влево», направленного на выявление заболевания и вмешательство на его доклинических стадиях, до развития структурных изменений печени. Такой проактивный подход требует участия специалистов разных профилей — гастроэнтерологов, кардиологов и эндокринологов [5, 6].

Несмотря на высокую распространенность НАЖБП среди взрослого населения России, данные о ранних кардиометаболических факторах риска в условиях реальной клинической практики остаются ограниченными. Восполнение этого пробела имеет важное значение для оптимизации скрининга, ранней диагностики у пациентов с субклиническими изменениями и стратификации риска НАЖБП в российской популяции. Особый интерес представляют показатели печеночного цитолиза [аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)], холестаза [щелочная фосфатаза

(ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)], а также параметры липидного обмена – общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС нЛПВП).

По данным литературы, у лиц молодого возраста с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью преобладает фаза гепатоцеллюлярной реактивности: повышение уровней АЛТ и АСТ может указывать на сохраненную способность гепатоцитов реагировать на метаболическую перегрузку и воспалительный стимул [10–13]. С возрастом реактивность печени снижается: уровни трансаминаз постепенно уменьшаются или остаются в пределах референсных значений даже при наличии морфологических признаков фиброза [14–16]. Одновременно наблюдается повышение уровней ГГТП [17–20], что может отражать формирование внутрипеченочного холестаза, фибротических изменений и ремоделирование билиарного тракта [21, 22]. При этом отмечаются выраженные половые различия: у мужчин, как правило, наблюдаются более высокие уровни АЛТ, АСТ и ГГТП, тогда как активность ЩФ чаще выше у женщин, особенно в старших возрастных группах [23–26].

Возраст и пол оказывают выраженное влияние на липидный профиль. У мужчин среднего возраста отмечаются более высокие уровни ХС ЛПНП и ТГ по сравнению с женщинами, что связано с меньшей активностью эстроген-зависимого клиренса липидов. С возрастом у лиц обоих полов наблюдается тенденция к умеренному росту ХС ЛПНП и ТГ при одновременном снижении ХС ЛПВП, что формирует типичный «атерогенный сдвиг» липидного спектра, ассоциированный с увеличением сердечно-сосудистого риска и метаболической перегрузкой печени [27–31].

С клинической точки зрения такие возрастные и половые различия подтверждают необходимость дифференцированной интерпретации биохимического профиля при стратификации риска у пациентов с НАЖБП, особенно на доклинических стадиях заболевания.

С учетом изложенного, **цель** настоящего исследования заключалась в ретроспективной оценке ключевых кардиометаболических факторов риска, включая возрастные и половые особенности показателей функции печени, параметров углеводного и липидного обмена, ассоциированных с НАЖБП, и сопоставлении полученных данных с результатами международных и российских исследований.

Материалы и методы

Дизайн исследования и популяция

Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер. В анализ были включены данные 256 взрослых пациентов, проходивших обследование в условиях амбулаторного и стационарного звена. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
- подтверждение НАЖБП методами визуализации (ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография);
- наличие избыточной массы тела или ожирения;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарного диабета 2-го типа, выраженной сердечно-сосудистой патологии, почечной недостаточности и других состояний, способных повлиять на результаты исследования).

Критерии не включения:

- злоупотребление алкоголем;
- вирусные гепатиты;
- аутоиммунные заболевания печени, гемохроматоз, болезнь Вильсона, врожденные нарушения метаболизма аминокислот (например, фенилкетонурия) и поражение печени другой установленной этиологии;
- прием препаратов, потенциально влияющих на метаболизм печени или аминокислотный состав (статины, гормональные препараты, гепатотоксичные вещества);
- беременность или период лактации;
- острые инфекционные или воспалительные заболевания на момент включения.

Сбор данных

Для анализа были отобраны сведения об антропометрических параметрах и лабораторных показателях, ассоциированных с повышенным кардиометаболическим риском.

Рост и массу тела определяли с использованием стандартизированных процедур. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Дополнительно фиксировали окружность талии.

Для оценки лабораторных показателей образцы венозной крови отбирали в вакуумные пробирки VACUETTE с активатором свертывания и гелем. В течение 1 ч после забора кровь центрифугировали при 1800 g в течение 10–15 мин. Полученную сыворотку переносили во вторичные полипропиленовые пробирки и замораживали при температуре -80°C до момента анализа.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета STATA версии 15.1 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

Непрерывные переменные с нормальным распределением были описаны как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD), при непараметрическом распределении – как медиана (Me) и межквартильный размах [Q_1 ; Q_3]. Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных значений и процентов.

Для первичного выявления факторов риска, ассоциированных с наличием НАЖБП, был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. В анализ включали следующие предикторы:

- **демографические и антропометрические показатели:** пол, масса тела, ИМТ, окружность талии;

- **показатели углеводного обмена:** уровень глюкозы, уровень инсулина, индекс HOMA-IR, рассчитанный по формуле: $\text{уровень инсулина натощак (мкЕд/мл)} \times \text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} / 22,5$, а также индекс TyG, рассчитанный по формуле: $\ln (\text{уровень ТГ натощак (мг/дл)} \times \text{уровень глюкозы натощак (мг/дл)} / 2)$;
- **показатели липидного профиля:** ОХС, ХС неЛПВП, ТГ;
- **показатели функции печени:** АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП.

Для всех переменных были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и соответствующими *p*-значениями. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$. Анализ прово-

дился как для непрерывных переменных, так и после их категоризации на клинически значимые группы (например, уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 25 кг/м² и др.).

С целью контроля потенциальных факторов смешения и оценки независимых ассоциаций с НАЖБП были построены модели множественной логистической регрессии. Переменные были включены в модель на основе значимости в однофакторном анализе и клинической обоснованности. В разных моделях были проанализированы:

- ХС неЛПВП (категориальный признак $\geq 2,6$ ммоль/л);
- индекс TyG (непрерывная переменная);
- индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (непрерывная переменная).

Таблица 1. Характеристики участников исследования Table 1. Characteristics of the study participants			
Показатель	Пациенты с НАЖБП (n=186)	Пациенты без НАЖБП (n=70)	<i>p</i>
Демографические показатели			
Средний возраст, годы, M±SD	45,72±13,73	43,03±14,39	0,1688
Возрастные группы, n (%):			0,3879
18–35 лет	43 (23,1)	22 (31,4)	
36–50 лет	78 (41,9)	27 (38,6)	
>50 лет	65 (34,9)	21 (30,0)	
Пол, n (%):			0,0003
мужчины	63 (33,9)	8 (11,4)	
женщины	123 (66,1)	62 (88,6)	
Антропометрические показатели			
ИМТ, кг/м ² , M±SD	32,84±4,82	23,94±2,58	0,0000
Масса тела, n (%):			0,0000
нормальная	3 (1,6)	45 (64,3)	
избыточная	51 (27,4)	25 (35,7)	
ожирение	132 (71,0)	0 (0,0)	
Масса тела, кг, M±SD	96,60±16,96	67,03±9,01	0,0000
Рост, см, M±SD	171,27±9,47	167,29±7,64	0,0018
Окружность талии, см, M±SD	94,61±14,24	67,66±8,78	0,0000
Лабораторные показатели			
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,73±1,17	5,05±0,50	0,0000
Инсулин, мкЕд/мл, M±SD	48,90±47,89	12,54±8,48	0,0000
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,64±0,78	1,64±1,17	0,9523
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,53±1,25	5,03±1,05	0,0033
ХС ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,71±0,62	1,67±0,64	0,6750
ХС неЛПВП, ммоль/л, M±SD	3,66±1,12	3,29±1,23	0,0345
ХС ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,62±1,06	3,47±1,21	0,3442
ХС ЛПОНП, ммоль/л, M±SD	0,77±0,37	0,73±0,32	0,4976
ГГТП, Ед/л, M±SD	31,04±17,20	31,36±17,88	0,8975
ЩФ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	83,00 [60,00; 119,00]	67,00 [54,88; 80,55]	0,0007
Гомоцистеин, мкмоль/л, M±SD	10,22±3,51	10,28±2,71	0,8959
Креатинин, ммоль/л, M±SD	76,76±13,56	74,03±8,40	0,1260
Мочевая кислота, ммоль/л, M±SD	0,29±0,08	0,29±0,08	0,7248
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	93,30±17,11	92,63±15,22	0,7803
Общий белок, г/л, M±SD	72,49±6,22	74,11±6,29	0,0710
АЛТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	26,20 [19,84; 38,00]	22,59 [16,56; 32,00]	0,0084
АСТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	22,30 [20,00; 32,20]	21,06 [16,30; 22,80]	0,0009
Примечание. ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.			

Ретроспективный характер исследования не предполагал проведения предварительного расчета размера выборки. Тем не менее итоговое число включенных пациентов ($n=256$) обеспечивало достаточную мощность исследования ($>80\%$) для выявления ассоциаций с ОШ $>2,0$ при $p<0,05$.

Результаты исследования

В исследование были включены 256 пациентов, из которых 186 имели признаки НАЖБП, а 70 человек без признаков заболевания составили контрольную группу.

Среди участников исследования преобладали лица женского пола (72,3% против 27,7%; $p=0,0003$). Пациенты с НАЖБП и без НАЖБП были сопоставимы по среднему возрасту, который составлял $45,72\pm13,73$ и $43,03\pm14,39$ года соответственно ($p=0,1688$).

Демографические, антропометрические характеристики, а также лабораторные показатели участников исследования представлены в табл. 1.

Демографические характеристики, ассоциируемые с повышением распространенности НАЖБП

Несмотря на преобладание среди участников исследования лиц женского пола, однофакторный анализ показал, что у мужчин распространенность НАЖБП была почти в 4 раза выше, чем у женщин (ОШ 3,97; 95% ДИ 1,79–8,80; $p=0,0007$).

Антропометрические показатели, ассоциируемые с повышением распространенности НАЖБП

Пациенты с НАЖБП имели статистически значимо более высокие значения среднего ИМТ ($32,84\pm4,82$ кг/м² против $23,94\pm2,58$ кг/м²; $p<0,00001$). Избыточная масса тела или ожирение наблюдались у 98,4% пациентов с НАЖБП по сравнению с 35,7% пациентов конт-

рольной группы ($p<0,00001$). Среднее значение окружности талии также было выше при наличии НАЖБП ($94,61\pm14,24$ см против $67,66\pm8,78$ см; $p<0,00001$).

Рост антропометрических показателей сопровождался увеличением распространенности НАЖБП. Однофакторный анализ продемонстрировал, что увеличение ИМТ на одну единицу сопровождалось ростом распространенности НАЖБП почти в 3 раза. Масса тела и окружность талии также демонстрировали значимые ассоциации: каждый дополнительный килограмм массы тела увеличивал распространенность НАЖБП на 28%, а каждый сантиметр окружности талии – на 30% (рис. 1).

Даже при исключении пациентов с ожирением избыточная масса тела оставалась значимым предиктором НАЖБП и ассоциировалась с 30-кратным повышением распространенности (ОШ 30,6; 95% ДИ 1,33–6,81; $p<0,001$; $n=124$). В общей когорте, включающей всех участников исследования, ИМТ >25 кг/м² ассоциировался с многократным увеличением распространенности НАЖБП – более чем в 100 раз (ОШ 109,8; 95% ДИ 31,74–379,87; $p<0,001$). Эти данные указывают на значимый вклад как доклинических стадий ожирения, так и выраженного увеличения массы тела в формирование риска НАЖБП.

Показатели углеводного обмена, ассоциируемые с повышением распространенности НАЖБП

У пациентов с НАЖБП наблюдалось значимое повышение уровней глюкозы ($6,73\pm1,17$ ммоль/л против $5,05\pm0,50$ ммоль/л; $p<0,00001$) и инсулина ($48,90\pm47,89$ мкЕд/мл против $12,54\pm8,48$ мкЕд/мл; $p<0,00001$) по сравнению с контрольной группой.

Однофакторный анализ показал, что увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л ассоциировалось с увеличением распространенности НАЖБП более чем

Рис. 1. Зависимость распространенности НАЖБП от изменений антропометрических показателей.

Fig. 1. NAFLD prevalence as a function of anthropometric measurement changes.



Рис. 2. Зависимость распространенности НАЖБП от изменений показателей углеводного обмена.

Fig. 2. NAFLD prevalence as a function of carbohydrate metabolism indicator changes.

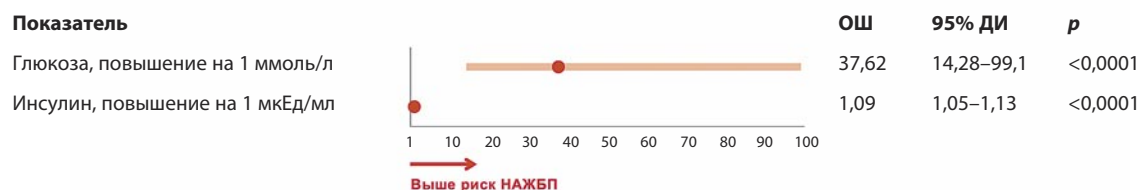


Таблица 2. Показатели липидного обмена в зависимости от наличия НАЖБП, возраста и пола
 Table 2. Lipid metabolism indicators depending on the fact of having NAFLD, age, and sex

Показатель	ТГ, М±SD	ХС ЛПВП, Ме [Q1; Q3]	ХС неЛПВП, М±SD	ХС ЛПНП, Ме [Q1; Q3]
Группа пациентов:				
с НАЖБП	1,64±0,78	1,56 [1,25; 2,12]	3,66±1,12	3,63 [2,92; 4,18]
без НАЖБП	1,64±1,17	1,60 [1,19; 2,14]	3,29±1,23	3,21 [2,61; 4,21]
	<i>p</i> =0,9523	<i>p</i> =0,8330	<i>p</i>=0,0345	<i>p</i> =0,1832
Возраст:				
18–35 лет	1,38±0,58	1,34 [1,12; 1,75]	3,08±1,13	3,12 [2,42; 3,71]
36–50 лет	1,71±1,02	1,51 [1,21; 2,04]	3,62±1,07	3,58 [3,03; 4,10]
>50 лет	1,76±0,92	1,74 [1,46; 2,22]	3,74±1,24	3,75 [2,71; 4,41]
	<i>p</i>=0,0219	<i>p</i>=0,0002	<i>p</i>=0,0079	<i>p</i>=0,0261
Пол:				
мужчины	1,74±0,89	1,38 [1,13; 1,96]	3,83±1,12	3,76 [3,23; 4,36]
женщины	1,60±0,91	1,63 [1,29; 2,14]	3,46±1,17	3,40 [2,66; 4,18]
	<i>p</i> =0,0964	<i>p</i>=0,0459	<i>p</i> =0,0580	<i>p</i> =0,0605

в 37 раз, а увеличение уровня инсулина на 1 мкЕд/мл – на 9% (рис. 2).

Гипергликемия (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л) сопровождалась 49-кратным увеличением распространенности НАЖБП (ОШ 49,14; 95% ДИ 22,09–109,35; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы ($< 5,6$ ммоль/л). Уровни глюкозы в диапазоне 5,6–6,9 ммоль/л, ассоциировались с повышением распространенности НАЖБП более чем в 30 раз (ОШ 30,29; 95% ДИ 13,49–67,98; $p < 0,001$). Шестьдесят шесть пациентов с установленным сахарным диабетом (уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л) были исключены из анализа ввиду полной предсказуемости наличия НАЖБП.

Индексы инсулинорезистентности также демонстрировали сильные ассоциации с заболеванием. Средние значения индекса НОМА-IR (15,96±17,99 против 2,84±1,95; $p < 0,00001$) и TyG (8,97±0,50 против 8,59±0,63; $p < 0,00001$) были значительно выше у пациентов с НАЖБП. Индекс НОМА-IR оказался независимым предиктором НАЖБП: каждое его увеличение на одну единицу ассоциировалось с ростом распространенности заболевания в 1,52 раза (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,29–1,79; $p < 0,001$). Индекс TyG демонстрировал еще более сильную зависимость: каждое его повышение на одну единицу увеличивало распространенность НАЖБП в 3,65 раза (ОШ 3,65; 95% ДИ 2,09–6,36; $p < 0,001$).

В попарном сравнении было показано, что у женщин старше 45 лет, по сравнению с более молодыми, статистически значимо выше уровни ТГ, ОХС и индекса TyG ($p < 0,01$). Эти данные согласуются с результатами предыдущих работ, где продемонстрировано, что гипертриглицеридемия [32], а также повышенный индекс TyG [33] у женщин в постменопаузе ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Это подчеркивает необходимость регулярного обследования и раннего выявления кардиометаболических факторов риска у данной группы пациентов.

Показатели липидного обмена, ассоциируемые с повышением распространенности НАЖБП

У пациентов с НАЖБП средняя концентрация ОХС была выше, чем в контрольной группе (5,53±1,25 ммоль/л против 5,03±1,05 ммоль/л; $p = 0,003$). Уровни ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в группе НАЖБП были сопоставимы с контролем (табл. 2).

Повышение уровня ОХС на 1 ммоль/л ассоциировалось с увеличением распространенности НАЖБП на 44% (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,12–1,85; $p = 0,0040$), уровня ХС неЛПВП – на 32% (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,02–1,72; $p = 0,036$).

У пациентов с уровнем ХС неЛПВП $\geq 3,8$ ммоль/л вероятность наличия НАЖБП увеличивалась почти вдвое (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,06–3,73; $p = 0,033$) по сравнению с пациентами с более низкими значениями данного показателя. Более чувствительный порог ХС неЛПВП $\geq 2,6$ ммоль/л также продемонстрировал двукратное повышение распространенности НАЖБП (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,03–4,49; $p = 0,040$).

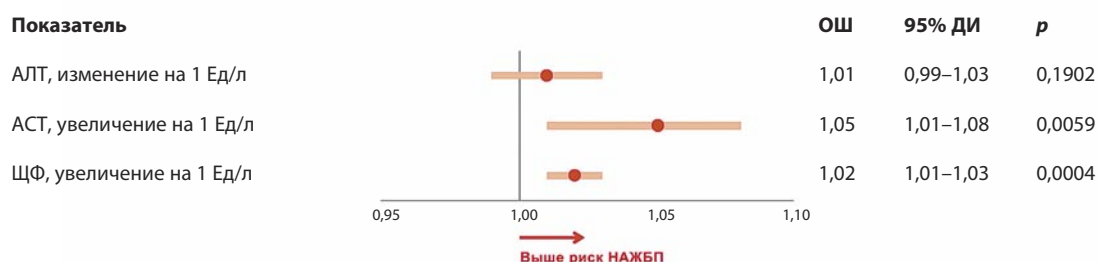
У пациентов с НАЖБП реже наблюдали уровень ТГ $\leq 1,6$ ммоль/л по сравнению с участниками исследования без НАЖБП (58,6% против 71,4%; $p = 0,0172$). Повышенные уровни ТГ (1,7–2,3 ммоль/л) были ассоциированы с трехкратным повышением распространенности НАЖБП (ОШ 3,01; $p = 0,008$). При анализе отдельных возрастных подгрупп было продемонстрировано, что у пациентов старше 36 лет средний уровень ТГ превышал целевое значение в 1,7 ммоль/л, что подчеркивает возрастной компонент метаболических нарушений.

При стратификации пациентов по возрасту наблюдалась выраженная тенденция к нарастанию атерогенных липидных фракций: повышение уровней ТГ ($p = 0,0219$), ХС неЛПВП ($p = 0,0079$) и ХС ЛПНП ($p = 0,0261$) у пациентов старше 50 лет. Уровень ХС ЛПВП увеличивался с возрастом ($p = 0,0002$), однако при анализе по полу выявлено, что у женщин значения ХС ЛПВП были статистически значимо выше, что, вероятно, отражает гормонально обусловленные различия липидного обмена

Таблица 3. Показатели функции печени в зависимости от наличия НАЖБП, возраста и пола, Ме [Q1; Q3]
Table 3. Liver function indicators depending on the fact of having NAFLD, age, and sex, Me [Q1; Q3]

Показатель	АЛТ	АСТ	ГГТП	ЩФ
Группа пациентов:				
с НАЖБП	26,20 [19,84; 38,00]	22,30 [20,00; 32,20]	29,19 [18,00; 37,20]	83,00 [60,00; 119,00]
без НАЖБП	22,59 [16,56; 32,00]	21,06 [16,30; 22,80]	28,95 [17,00; 41,00]	67,00 [54,88; 80,55]
	$p=0,0084$	$p=0,0009$	$p=0,9746$	$p=0,0007$
Возраст:				
18–35 лет	29,90 [20,14; 38,00]	22,01 [19,50; 33,00]	24,00 [14,00; 36,78]	89,00 [62,98; 121,00]
36–50 лет	24,90 [19,72; 32,30]	21,23 [19,00; 29,00]	29,00 [19,00; 38,35]	70,78 [55,48; 92,25]
>50 лет	24,31 [19,00; 37,60]	21,58 [20,20; 32,00]	31,55 [21,22; 41,00]	71,60 [57,71; 97,40]
	$p=0,8093$	$p=0,2995$	$p=0,0140$	$p=0,0247$
Пол:				
мужчины	30,75 [24,10; 40,00]	27,05 [21,00; 33,00]	31,11 [18,69; 39,10]	92,88 [70,56; 128,00]
женщины	22,90 [17,80; 34,10]	21,25 [18,60; 29,40]	29,00 [18,00; 39,00]	68,50 [56,02; 90,31]
	$p=0,0000$	$p=0,0013$	$p=0,3643$	$p<0,0001$

Рис. 3. Зависимость распространенности НАЖБП от изменений биохимических показателей.
Fig. 3. NAFLD prevalence as a function of biochemistry indicator changes.



[27–29]. У мужчин также отмечалась тенденция к более высоким уровням ТГ, ХС ЛПНП и ХС неЛПВП, что формирует более атерогенный профиль, особенно в возрасте старше 35 лет (см. табл. 2).

Показатели функции печени, ассоциируемые с повышением распространенности НАЖБП

По результатам, отраженным в табл. 3, в группе пациентов с НАЖБП отмечались повышенные медианные значения АСТ, АЛТ, ЩФ; различия были статистически значимы. Для интерпретации уровней печеночных ферментов учитывались современные рекомендации [34], согласно которым даже значения в пределах ранее допустимого диапазона могут отражать патологические изменения функции печени.

У пациентов с НАЖБП чаще выявлялись отклонения печеночных показателей: повышенный уровень АЛТ отмечен у 70,3% пациентов против 29,7% в контрольной группе (при нормальных значениях 19–25 Ед/л для женщин и 29–33 Ед/л для мужчин [34]), хотя различия не достигли статистической значимости ($p=0,4685$). Повышение уровня АСТ >40 Ед/л наблюдалось у 14,5%

пациентов против 4,3% соответственно ($p=0,0267$). Кроме того, у пациентов с НАЖБП чаще наблюдалось повышение ЩФ >120 Ед/л (21,9% против 4,4%; $p=0,0009$).

Полученные данные указывают, что активность печеночных ферментов может иметь прогностическое значение при НАЖБП (рис. 3). В частности, как показано в недавнем исследовании, повышенное соотношение АЛТ/АСТ ассоциировано с более высоким риском и степенью тяжести заболевания, что подтверждает целесообразность его использования в клинической практике [35]. При этом выявленные изменения могут отражать субклиническую нагрузку на печень и ранние нарушения ее детоксикационной функции, фиксируемые даже при «референсных» уровнях трансаминаз [34].

При стратификации пациентов по возрасту отмечено постепенное повышение уровней ГГТП ($p=0,014$), снижение уровней ЩФ ($p=0,0247$), а также тенденция к снижению уровней АЛТ и АСТ (см. табл. 3). Данные указывают на то, что у молодых пациентов преобладают признаки гепатоцеллюлярного цитолиза, тогда как с возрастом усиливается холестатический компонент биохимического профиля.

Гендерный анализ подтвердил более высокие значения АЛТ, АСТ, ЩФ ($p < 0,001$) и ГГТП у мужчин по сравнению с женщинами, что согласуется с данными литературы и может свидетельствовать о большей выраженности метаболических нарушений у лиц мужского пола [23–26].

Совокупность полученных данных указывает на наличие возрастнo-половых различий в биохимическом профиле пациентов с НАЖБП и подтверждает гипотезу о переходе от функциональной гиперреактивности печени у молодых к структурным изменениям с элементами фиброза в старших возрастных группах.

Обсуждение

Настоящее ретроспективное исследование подтверждает выраженную связь НАЖБП с ключевыми кардиометаболическими факторами риска в российской клинической популяции. Наиболее сильные ассоциации продемонстрировали показатели углеводного обмена (гипергликемия, инсулинорезистентность), параметры атерогенной дислипидемии (ХС неЛПВП, ТГ), антропометрические параметры (избыточная масса тела и абдоминальное ожирение), а также ферментативные показатели печени.

Уже на стадии избыточной массы тела до ожирения распространенность НАЖБП возрастала в десятки раз, а при наличии избыточной массы тела или ожирения (ИМТ ≥ 25 кг/м²) – более чем в сто раз. Полученные данные согласуются с результатами российских исследований, демонстрирующих, что избыточная масса тела или ожирение выявляются у 80% пациентов с НАЖБП [7]. Результаты подтверждают представление о первичности висцерального жира и липотоксичности в запуске стеатоза и воспалительной реакции печени. В реальной практике необходима рутинная оценка окружности талии для стратификации риска даже при среднем ИМТ.

Уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л и повышение индексов НОМА-IR/TyG ассоциировались с НАЖБП независимо от антропометрических данных, что отражает центральную роль инсулинорезистентности. Полученные нами результаты соответствуют данным международных исследований, в которых продемонстрирована диагностическая значимость индексов НОМА-IR/TyG для оценки риска не только инсулинорезистентности, но и НАЖБП в популяции пациентов без сахарного диабета или ожирения [36, 37].

Повышение уровня ХС неЛПВП как суммарного индикатора всех атерогенных фракций оказалось тесно связано с наличием НАЖБП, что согласуется с данными о более высокой прогностической значимости ХС неЛПВП и аполипопротеина В по сравнению с изолированной оценкой ХС ЛПНП [2, 38]. В исследуемой когорте отмечено возраст-зависимое увеличение уровней ТГ, ХС неЛПВП и ХС ЛПНП, формирующее более атерогенный липидный фенотип, особенно выраженный у мужчин. В нашем исследовании наблюдалось также повышение уровней ХС ЛПВП, что нетипично для класси-

ческой атерогенной дислипидемии, при которой этот показатель, как правило, снижается с возрастом. Вероятно, этот феномен связан с совокупным влиянием метаболических и гормональных факторов. В частности, у женщин уровни ХС ЛПВП традиционно выше и демонстрируют тенденцию к росту в перименопаузальном периоде, что подтверждено данными крупных популяционных исследований [27–29]. Следует отметить, что количественные показатели ХС ЛПВП не всегда отражают его функциональные свойства: при НАЖБП описан феномен «дисфункционального ХС ЛПВП», характеризующийся снижением антиоксидантной и противовоспалительной активности липопротеидов при сохранении или повышении их концентрации [39, 40]. Таким образом, выявленное повышение ХС ЛПВП, вероятно, отражает не истинный кардиопротективный эффект и требует дальнейшего анализа для уточнения его клинического и патофизиологического значения у пациентов с НАЖБП.

У пациентов с НАЖБП чаще выявлялись повышенные значения печеночных ферментов; различия средних уровней АСТ и ЩФ, а также медианных значений АЛТ были статистически значимыми. Согласно современным клиническим рекомендациям ACG (2016), даже умеренное повышение АЛТ, ранее считавшееся нормальным, может отражать патологические изменения, особенно у пациентов с избыточной массой тела [34]. Установлена линейная зависимость между уровнем АЛТ и индексом массы тела, что подтверждает роль ожирения и инсулинорезистентности в активации цитолитических процессов [41, 42]. Повышенная активность АЛТ в свою очередь ассоциируется не только с наличием НАЖБП, но и с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца [43].

Новые данные указывают, что соотношение АЛТ/АСТ может служить более информативным показателем, позволяющим судить как о наличии, так и о степени тяжести НАЖБП [35]. В нашем исследовании выявлена четкая возрастная тенденция: у пациентов младших возрастных групп (до 35 лет) преобладает цитолитический тип ответа с повышением АЛТ и АСТ, тогда как у лиц старше 50 лет наблюдается снижение активности трансаминаз и ЩФ при одновременном росте уровней ГГТП. Такая динамика отражает постепенное истощение функциональной реактивности гепатоцитов и смещение метаболического профиля в сторону холестатическо-фибротического варианта.

Совокупность выявленных ассоциаций (инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, «сдвиг» ферментов) отражает фенотипическую эволюцию печеночного компонента КРГМС: от гепатоцеллюлярной гиперреактивности у молодых к холестатическо-фибротическому варианту у старших пациентов [6]. По критериям клинического консенсуса Американской кардиологической ассоциации (АНА, 2023) значительная часть включенных в исследование пациентов соответствуют ранним стадиям кардио-

рено-метаболического континуума (1–2-я стадии), когда уже фиксируются субклинические органные изменения при нарастающем системном риске [44]. Такой контекст подчеркивает, что НАЖБП следует рассматривать не только как локальное печеночное заболевание, но и как компонент системного риска, что диктует необходимость ранней стратификации и междисциплинарной коррекции факторов риска.

Ограничения исследования. Диспропорция по полу (женщины составляли 72,3% выборки) могла смягчать оценку половых различий; тем не менее распространенность НАЖБП у мужчин была почти в четыре раза выше, что согласуется с российскими данными многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ-2 (распространенность по FLI ≥ 60 : 38,5% у мужчин против 26,6% у женщин) [45].

Выводы и рекомендации

Проведенный ретроспективный анализ продемонстрировал, что НАЖБП в условиях реальной российской клинической практики тесно ассоциирована с основными компонентами кардиометаболического риска. Заболевание формирует типичный метаболический фенотип, включающий инсулинорезистентность, дислипидемию и висцеральное ожирение, что подтверждает системный характер НАЖБП как звена кардиорено-гепато-метаболического континуума.

Наиболее значимые предикторы НАЖБП:

- **инсулинорезистентность**, оцениваемая по индексам НОМА-IR и TyG, – независимый фактор риска, сохраняющий прогностическую значимость даже у пациентов без установленного сахарного диабета 2-го типа;
- **гипергликемия**: значения глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л;
- **избыточная масса тела и ожирение** – ведущие факторы риска, отражающие центральную роль висцерального жира и липотоксичности в патогенезе заболевания;
- **дислипидемия**, характеризующаяся повышением уровней ХС неЛПВП и ТГ, отражает нарастающий атерогенный потенциал метаболического профиля;
- **повышение активности печеночных ферментов** (АСТ, ЩФ, АЛТ, ГГТП) служит дополнительным маркером риска: даже умеренное повышение их уров-

ней может указывать на ранние субклинические стадии НАЖБП, требующие наблюдения и коррекции.

Полученные результаты имеют практическое значение и позволяют сформулировать ряд рекомендаций:

1. Включать расчет индексов НОМА-IR и TyG в стандартное обследование пациентов с метаболическими факторами риска и/или подозрением на НАЖБП.
 2. Использовать более низкий порог натощаковой глюкозы ($\geq 5,6$ ммоль/л) даже при отсутствии манифестного диабета для раннего выявления пациентов с высоким риском НАЖБП.
 3. Рассматривать показатели ХС неЛПВП и ТГ как важные маркеры риска НАЖБП и сердечно-сосудистых осложнений наряду с традиционными показателями липидного профиля.
 4. Учитывать диагностическую значимость ферментативных показателей функции печени (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП) при оценке риска и мониторинге пациентов.
 5. Разрабатывать локальные протоколы стратификации риска НАЖБП с учетом региональных особенностей и доступности методов лабораторной и инструментальной диагностики.
 6. Продолжить проспективные исследования с использованием неинвазивных методов оценки стеатоза и фиброза печени (эластография, технология CAP), а также новых циркуляторных биомаркеров.
 7. Усилить образовательные программы для врачей первичного звена, акцентируя внимание на НАЖБП как на системном метаболическом заболевании, требующем междисциплинарного подхода.
- Результаты исследования подчеркивают необходимость ранней стратификации риска и междисциплинарного ведения пациентов с НАЖБП. Выявленные взаимосвязи с инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией и ожирением подтверждают, что НАЖБП следует рассматривать не только как гепатологическую, но и как кардиометаболическую патологию, требующую интегрированного подхода к диагностике, профилактике и лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155 (in Russian).
2. Teng ML, Ng CH, Huang DQ et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(Suppl):S32-S42. DOI:10.3350/cmh.2022.0365
3. Неалкогольная жировая болезнь печени. Клинические рекомендации. 2024 г. Nonalcoholic fatty liver disease. Clinical guidelines. 2024 (in Russian).
4. Tomeno W, Imajo K, Takayanagi T et al. Complications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Extrahepatic Organs. *Diagnostics* 2020;10(11):912. DOI: 10.3390/diagnostics10110912
5. Дзгоева Ф.Х., Радаева О.А., Архипкин А.А. и др. Роль адипонектина и ирисина в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у больных ожирением. *РМЖ*. 2025;(2):2-7. DOI: 10.32364/2225-2282-2025-2-1
- Dzgoeva F.Kh., Radaeva O.A., Arkhipkin A.A. et al. The role of adiponectin and irisin in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in obese patients. *RMJ* 2025;(2):2-7. DOI: 10.32364/2225-2282-2025-2-1 (in Russian).
6. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Бабенко А.Ю. и др. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6533. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6533
- Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Babenko A.Yu. et al. Concept of an interdisciplinary consensus document on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6533. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6533 (in Russian).

7. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK et al. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6(1):e000307. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000307
8. Котовская Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):253-8. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202275
- Kotovskaya Yu.V. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review. *Consilium Medicum* 2023;25(4):253-8. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202275 (in Russian).
9. Мисан И.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и др. Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(12):72-6. DOI: 10.18087/cardio.2023.12.n2360
- Misan I.A., Arisheva O.S., Garmash I.V. et al. Prevalence and Prognostic Value of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients Hospitalized With Decompensated Chronic Heart Failure. *Kardiologiia*. 2023;63(12):72-6. DOI: 10.18087/cardio.2023.12.n2360 (in Russian).
10. Homsanit M, Sanguankeo A, Upala S, Udol K. Abnormal liver enzymes in Thai patients with metabolic syndromes. *J Med Assoc Thai* 2012;95(3):444-51.
11. Liu C, Shao M, Lu L et al. Obesity, insulin resistance and their interaction on liver enzymes. *PLOS One* 2021;16(4):E0249299. DOI: 10.1371/journal.pone.0249299
12. Villasis-Keever MA, Zurita-Cruz JN, Nava-Sanchez KD et al. Liver enzyme levels in adolescents with obesity and insulin resistance: a propensity score matching analysis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2024;81(4). DOI: 10.24875/BMHIM.23000161
13. Ali N, Sumon AH, Fariha KA et al. Assessment of the relationship of serum liver enzymes activity with general and abdominal obesity in an urban Bangladeshi population. *Sci Rep* 2021;11(1):6640. DOI: 10.1038/s41598-021-86216-z
14. Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA et al. Serum Levels of Alanine Aminotransferase Decrease With Age in Longitudinal Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(3):285-90.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.014
15. Husain FS, Tey SL, Huynh DTT et al. Aging and liver health: liver chemistries and associated factors in community-dwelling older adults. *BMC Geriatr* 2025;25(1):658. DOI: 10.1186/s12877-025-06329-2
16. Petroff D, Bätz O, Jedrysiak K et al. Age Dependence of Liver Enzymes: An Analysis of Over 1,300,000 Consecutive Blood Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(3):641-50. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.039
17. Praetorius Björk M, Johansson B. Gamma-Glutamyltransferase (GGT) as a biomarker of cognitive decline at the end of life: contrasting age and time to death trajectories. *Int Psychogeriatr* 2018;30(7):981-90. DOI: 10.1017/S1041610217002393
18. Cho EJ, Jeong SM, Chung GE et al. Gamma-glutamyl transferase and risk of all-cause and disease-specific mortality: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2023;13(1):1751. DOI: 10.1038/s41598-022-25970-0
19. Puukka K, Hietala J, Koivisto H et al. Age-related changes on serum GGT activity and the assessment of ethanol intake. *Alcohol Alcohol* 2006;41(5):522-7. DOI: 10.1093/alcal/agl052
20. Danielsson J, Kangastupa P, Laatikainen T et al. Individual and Joint Impacts of Ethanol Use, BMI, Age and Gender on Serum Gamma-Glutamyltransferase Levels in Healthy Volunteers. *Int J Mol Sci* 2013;14(6):11929-41. DOI: 10.3390/ijms140611929
21. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *NEJM* 2017;377(21):2063-72. DOI: 10.1056/NEJMra1503519
22. Sato K, Marziani M, Meng F et al. Ductular Reaction in Liver Diseases: Pathological Mechanisms and Translational Significances. *Hepatology*. 2019;69(1):420-30. DOI: 10.1002/hep.30150
23. Jia S, Wei L, Shi X et al. Reference intervals of biochemical analytes in healthy adults from northern China: A population-based cross-sectional study. *Medicine* 2023;102(42):e35575. DOI: 10.1097/MD.00000000000035575
24. van Beek JHDA, de Moor MHM, de Geus EJC et al. The Genetic Architecture of Liver Enzyme Levels: GGT, ALT and AST. *Behav Genet* 2013;43(4):329-39. DOI: 10.1007/s10519-013-9593-y
25. Qiu J, Kuang M, He S et al. Gender perspective on the association between liver enzyme markers and non-alcoholic fatty liver disease: insights from the general population. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. DOI: 10.3389/fendo.2023.1302322
26. Castells Vilella L, Sánchez-Pintos P, Muñoz Llama JF et al. Age- and Sex-Dynamic Fluctuations and Reference Intervals for Alkaline Phosphatase Among the Spanish Population. *Arch Pathol Lab Med* 2025;149(1):e19-e25. DOI: 10.5858/arpa.2023-0335-OA
27. Holven KB, Roeters van Lennep J. Sex differences in lipids: A life course approach. *Atherosclerosis* 2023;384:117270. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117270
28. Conlon DM, Welty FK, Reyes-Soffer G, Amengual J. Sex-Specific Differences in Lipoprotein Production and Clearance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023;43(9):1617-25. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318247
29. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ et al. Sex and Age Differences in Lipoprotein Subclasses Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: The Framingham Study. *Clin Chem* 2004;50(7):1189-200. DOI: 10.1373/clinchem.2004.032763
30. Zhao P, Liu S, Zhong Z, Liu J. Age- and sex-related difference of lipid profile in patients with ischemic stroke in China. *Medicine* 2018;97(23):e10930. DOI: 10.1097/MD.00000000000010930
31. Feng L, Nian S, Tong Z et al. Age-related trends in lipid levels: a large-scale cross-sectional study of the general Chinese population. *BMJ Open* 2020;10(3):e034226. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034226
32. Choe HJ, Park S, Han KD et al. Contribution of hypertriglyceridemia to ischemic cardiovascular disease in Korean women: A nationwide population-based study. *J Clin Lipidol* 2022;16(1):83-93. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.11.008
33. Liu Q, Si F, Liu Z et al. Association between triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22(1):21. DOI: 10.1186/s12933-023-01753-3
34. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517
35. Xuan Y, Wu D, Zhang Q et al. Elevated ALT/AST ratio as a marker for NAFLD risk and severity: insights from a cross-sectional analysis in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15. DOI: 10.3389/fendo.2024.1457598
36. Zeng P, Cai X, Yu X et al. HOMA-IR is an effective biomarker of non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population. *J Int Med Res* 2023;51(10). DOI: 10.1177/03000605231204462
37. Tian J, Cao Y, Zhang W et al. The potential of insulin resistance indices to predict non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2024;24(1):261. DOI: 10.1186/s12902-024-01794-z
38. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr* 2022;31(1):17-27. DOI: 10.7570/jomes22021
39. Kantartzis K, Rittig K, Cegan A et al. Fatty Liver Is Independently Associated With Alterations in Circulating HDL2 and HDL3 Subfractions. *Diabetes Care* 2008;31(2):366-8. DOI: 10.2337/dc07-1558
40. Muzurović E, Peng CCH, Belanger MJ et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. *Hypertension* 2022;79(7):1319-26. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17982
41. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124(1):71-9. DOI: 10.1053/gast.2003.50004
42. Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The Prevalence and Predictors of Elevated Serum Aminotransferase Activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):76-82. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00341.x
43. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006;43(5):1145-51. DOI: 10.1002/hep.21171
44. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(20):1606-35. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184
45. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими факторами. *Вестник Российской Федерации по гастроэнтерологии*. 2023;25(4):253-8. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202275

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ОМЕГА-3 ПНЖК

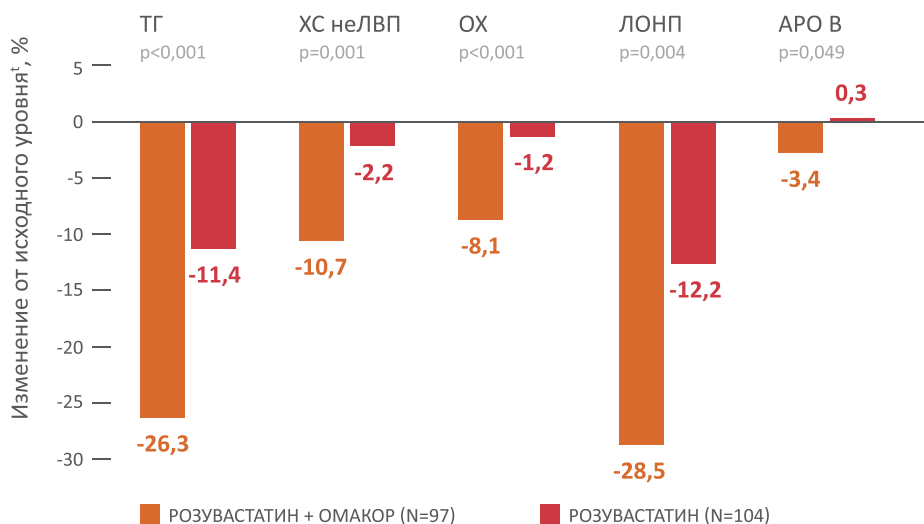
ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ УРОВНЕ ТГ ОТ 1,7 ДО 2,3 ММОЛЬ/Л НА ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ¹

Целевой уровень
триглицеридов

<1,7
ММОЛЬ/Л¹

Достижение и удержание ЦУ ХС ЛНП и ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и с СД¹

КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТА ОМАКОР С РОЗУВАСТАТИНОМ ОБЕСПЕЧИВАЕТ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ТГ И ХС нелВП, ЧЕМ МОНОТЕРАПИЯ РОЗУВАСТАТИНОМ³



БАД ОМЕГА-3 ПНЖК МНОГО* ОМАКОР – ОДИН^{2**}

лекарственный препарат омега-3 ПНЖК



Общая характеристика
лекарственного препарата
для медицинского
применения **Омакор**

- Показания к применению:
лечение гипертриглицеридемии²
- Снижает уровень ТГ на 45%⁴
- Рекомендуемая схема терапии:
 - 2–4 капсулы в сутки²
 - Длительно⁵
(как любым гиполипидемическим препаратом)



t — изменение липидного профиля за 8 недель терапии. * Единый реестр свидетельств о государственной регистрации Евразийского экономического союза. Подсистема НСИ, дата доступа 23.04.2025. ** Омакор – единственный лекарственный препарат с действующим веществом этиловые эфиры Омега-3 ПНЖК для терапии гипертриглицеридемии по данным реестра ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. Дата доступа: 15.07.2025. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ХС нелВП — холестерин липопротеидов невысокой плотности; ОХ — общий холестерин; ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности; АПО — аполипопротеин; ЦУ — целевой уровень; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет. 1. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1. Дата доступа: 07.05.2025. 2. Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения Омакор, капсулы 1000 мг, номер РУ ЛП-№(000985)-(РГ-РУ). 3. Адаптировано по материалам Kim C H, Han K A, Yu J, et al. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMakor iN residual hyperTriglyceridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. Clinical Therapeutics 2018; 40(1): 83-94. 4. Harris W S, Ginsberg H, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omakor in severe hypertriglyceridemia. J Cardiovasc Risk. 1997;4:385-391. 5. Бубнова М. Г., et al. "Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)." Российский кардиологический журнал 30.5 (2025): 6364.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, стр.1, БЦ «Метрополис» Тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281

RUS2363138 (v1.1)

Abbott

фическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356
Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A. et al. Prevalence of non-

alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, доц. каф. диабетологии и диетологии ИМ и ДПО, зав. отд. по оказанию диетологической помощи ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0327-4619; SPIN-код: 9315-0722

Радаева Ольга Александровна – д-р мед. наук, зав. каф. иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID: 0000-0003-1383-2474

Красноглазова Ксения Александровна – ассистент каф. иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID: 0009-0008-7984-9053

Архипкин Александр Алексеевич – канд. биол. наук, зав. лаб., врач ООО «НЦ ЭФИС». ORCID: 0000-0001-7814-8409

Мамиева Эрна Казбековна – студентка 6-го курса ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет). ORCID: 0009-0007-3479-8937

Сметанина Светлана Андреевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. детских болезней Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». ORCID: 0000-0003-3525-9891

Вьючнова Елена Станиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии леч. ф-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Поступила в редакцию: 23.10.2025

Поступила после рецензирования: 29.10.2025

Принята к публикации: 30.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Fatima K. Dzgoeva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0327-4619; SPIN-code: 9315-0722

Olga A. Radaeva – Dr. Sci. (Med.), N.P. Ogarev Mordovia State University. ORCID: 0000-0003-1383-2474

Ksenia A. Krasnoglazova – Assistant, N.P. Ogarev Mordovia State University. ORCID: 0009-0008-7984-9053

Alexander A. Arkhipkin – Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory, physician, EFiS Research Center LLC. ORCID: 0000-0001-7814-8409

Erna K. Mamieva – 6th year Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0007-3479-8937

Svetlana A. Smetanina – Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., Tyumen State Medical University. ORCID: 0000-0003-3525-9891

Elena S. Vyuchnova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian University of Medicine

Received: 23.10.2025

Revised: 29.10.2025

Accepted: 30.10.2025



Современные технологии в управлении гликемией и профилактике системных сосудистых осложнений сахарного диабета

Аннотация

Сахарный диабет представляет собой заболевание, течение которого сопряжено с риском развития системных сосудистых осложнений, сокращающих продолжительность жизни. Минимизация рисков инвалидизации и смертности требует комплексного, многофакторного подхода к управлению заболеванием. В контексте современных терапевтических стратегий ведения пациентов с диабетом ключевая роль отводится самоконтролю гликемии. Его систематическое проведение позволяет врачу получать объективные данные для оценки эффективности проводимой терапии, а пациенту предоставляет возможность стать активным участником лечебного процесса. В рамках представленного обзора, подготовленного по выступлению доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России Елены Валерьевны Бирюковой, раскрываются преимущества самоконтроля гликемии, включая его доказанную эффективность в профилактике гипогликемических состояний. Регулярный мониторинг уровня глюкозы крови позволяет минимизировать его резкие колебания и своевременно корректировать назначенную терапию. Отдельное внимание уделено критериям выбора глюкометров, среди которых приоритетными являются соответствие действующим стандартам точности, удобство и простота эксплуатации. Совершенствование технологий не только упрощает процедуру самоконтроля гликемии, но и вносит вклад в повышение эффективности сахароснижающей терапии и приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, гипогликемия, самоконтроль гликемии, глюкометры.

Для цитирования: Современные технологии в управлении гликемией и профилактике системных сосудистых осложнений сахарного диабета. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 55–59. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00693

Modern technologies in glycemic management and prevention of the diabetes mellitus systemic vascular complications

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a disorder, the course of which is associated with the risk of systemic vascular complications that reduce life expectancy. Minimization of the risk of disability and death requires a comprehensive, multifaceted approach to the disease management. In the context of modern therapeutic strategies for management of patients with diabetes the key role is played by self-monitoring of blood glucose (SMBG). The systematic SMBG implementation allows the physician to obtain objective data for evaluation of the applied therapy efficacy and allows the patient to become actively engaged in treatment. The review prepared based on the presentation by Elena V. Biryukova, D. Sci. (Med.), Professor at the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, discloses the benefits of SMBG, including its proven efficacy for prevention of hypoglycemic conditions. Regular blood glucose monitoring makes it possible to minimize extreme blood glucose fluctuations and enables the timely adjustment of the therapy prescribed. Special attention is paid to the glucose meter selection criteria, among which the priorities are compliance with the current accuracy standards, convenience and ease of use. Technology improvement not only simplifies the SMBG procedure, but also contributes to the efficacy of glucose-lowering therapy and patient adherence to treatment.

Keywords: diabetes mellitus, hyperglycemia, hypoglycemia, self-monitoring of blood glucose, glucose meters.

For citation: Modern technologies in glycemic management and prevention of the diabetes mellitus systemic vascular complications. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 55–59 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00693

20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной Ассамблее Организации Объединенных Наций была принята резолюция о необходимости всем странам мира объединиться в борьбе с катастрофически нарастающей эпидемией сахарного диабета (СД). Прогнозы специалистов в отношении динамики заболеваемости диабетом, в том числе и для России, неутешительны: ожидается, что по сравнению с 2024 г. к 2050 г. число больных заметно вырастет. По свежим данным, озвученным на конгрессе Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) [1], в 2024 г. было зарегистрировано 589 млн случаев СД (при этом он стал причиной смерти 3,4 млн человек), а к 2050 г. число пациентов может вырасти до 852,5 млн.

При недостаточно эффективном лечении СД может существенно ухудшить качество жизни и здоровье пациентов из-за развития макро- и микрососудистых осложнений, приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти. Цифры говорят о том, что каждые

шесть секунд в мире один человек умирает от осложнений СД, а к 2030 г. СД займет 7-ю позицию в списке основных причин летального исхода. В 2025 г. эксперты конгресса IDF обозначили актуальные направления борьбы с осложнениями, ассоциированными с неудовлетворительным контролем гликемии, как специфическими (диабетическая ретинопатия, нейропатия), так и неспецифическими (ранний преждевременный генерализованный атеросклероз, возникающий у лиц молодого и среднего возраста, хроническая сердечная и почечная недостаточность, хроническая ишемия головного мозга, инсульт, заболевания периферических артерий): ранняя диагностика СД и своевременно назначаемая эффективная в отношении гликемического контроля и органопротективная терапия [1].

Представленные на конгрессе IDF-2025 данные наглядно демонстрируют значительное повышение кардиоваскулярных рисков у пациентов с СД 2-го типа (СД2). Так, у этой категории больных на 60% повышен

риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом, при этом риски конкретных осложнений распределяются следующим образом: риск сердечной недостаточности повышен на 84%, а острых состояний, например инфаркта миокарда, – на 72%, инсульта – на 52%. Бремя сосудистых осложнений диктует необходимость рассматривать пациентов с СД как группу самого высокого кардиологического риска, идти по пути профилактики осложнений и учитывать этот фактор при разработке тактики ведения больных.

Среди патофизиологических механизмов кардиоваскулярных последствий нарушений гомеостаза глюкозы выделяют несколько ключевых направлений. В частности, нарушения метаболизма включают повышение уровней свободных жирных кислот, снижение секреции инсулина, угнетение гликолиза и окисления глюкозы, повышение чувствительности к ишемии. Нарушения перфузии характеризуются дисфункцией эндотелия и отсутствием феномена восстановления кровотока. Протромботические эффекты проявляются агрегацией тромбоцитов, снижением фибринолиза, активацией факторов тромбообразования. Дополнительно отмечаются развитие системного воспаления с активацией цитокинов, хемокинов и биомаркеров, а также нарушение функции левого желудочка с созданием предпосылок для возникновения ишемии и ремоделирования [2, 3].

Ключевая задача современной диабетологии была сформулирована в рамках конгресса Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA), состоявшегося в 2025 г. [4]. Девизом мероприятия стал слоган «От обещаний к прогрессу» (“From Promise to Progress”), что отражает переход от научных достижений к реальным клиническим результатам. В рамках глобальных целевых ориентиров Европейского региона Всемирной организации здравоохранения по борьбе с СД определены следующие ключевые показатели:

- диабет должен быть выявлен у 80% всех пациентов с СД;
- среди лиц с установленным диагнозом СД целевые значения контроля гликемии должны быть достигнуты в 80% случаев;
- контроль артериального давления на целевом уровне должен обеспечиваться у 80% пациентов с верифицированным СД;
- не менее 60% пациентов с СД в возрасте 40 лет и старше должны получать терапию статинами;
- для 100% пациентов с СД 1-го типа (СД1) должен быть обеспечен доступ к инсулину и средствам самоконтроля гликемии по приемлемой стоимости.

В контексте современных подходов к терапии СД следует подчеркнуть, что главной задачей лечения остается достижение и поддержание целевых показателей глюкозы крови. Переход к эре доказательной медицины позволил сформировать четкие приоритеты ведения больных с СД, где ключевым положением является адекватный контроль гликемии, необходимый для про-

филактики сосудистых осложнений. Фундаментальные исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) оказали определяющее влияние на понимание важности контроля уровня глюкозы. Эти работы установили прямую связь между качеством контроля гликемии и риском развития диабетических осложнений. Важно отметить, что в рамках исследований UKPDS и DCCT мониторинг уровня глюкозы в крови был определен как неотъемлемый компонент терапии СД [5–7]. Продemonстрирована значимая взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и риском развития осложнений СД2. Согласно результатам исследования UKPDS, снижение уровня HbA_{1c} ассоциируется со снижением частоты осложнений СД. Статистически значимые корреляции наблюдаются для таких состояний, как хроническая почечная недостаточность, ампутации, летальный исход, обусловленный СД, инфаркт миокарда, инсульт. Данные свидетельствуют о существенном повышении рисков при неудовлетворительном контроле гликемии: так, риск фатальной ишемической болезни сердца и нейропатии увеличивается в 3–4 раза, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [8, 9]. Полученные данные подтверждают важность достижения целевых значений HbA_{1c} для профилактики сосудистых осложнений СД2.

Оценка 10-летнего риска ССЗ при СД2 в новой модели SCORE2-Diabetes

Для стратификации 10-летнего сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 разработан алгоритм SCORE2-Diabetes. Этот инструмент включает стандартные предикторы SCORE2 (возраст, пол, курение, уровень артериального давления и липидов и пр.) с дополнительными диабет-специфическими параметрами: возрастом на момент постановки диагноза, уровнем HbA_{1c} и скоростью клубочковой фильтрации. Алгоритм SCORE2-Diabetes обладает рядом ключевых характеристик для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2: он позволяет проанализировать уровень риска у пациентов СД2 с использованием оценки обычных и диабет-ассоциированных факторов риска ССЗ; откалиброван для прогнозирования категорий риска (низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск). Система оценки соответствует принципам прогнозирования риска по шкале SCORE2 для лиц без диабета, а также предусматривает отдельную стратификацию для мужчин и женщин с установленным диагнозом СД2 [10].

В рамках стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД необходимо учитывать следующие положения. Использование шкалы SCORE2-Diabetes рекомендовано пациентам с СД2 без установленных атеросклеротических ССЗ и поражения органов-мишеней. У пациентов с СД2 старше 40 лет без ССЗ стратификация риска проводится следующим образом:

- при показателе SCORE2-Diabetes >20% – очень высокий риск;

- при показателе 10–19% – высокий риск;
- при показателе 5–9% – средний риск.

Применение данного алгоритма в клинической практике позволяет определить оптимальную стратегию первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД2 старше 40 лет. Для пациентов с СД1 использование шкалы SCORE2-Diabetes не рекомендуется: большинство таких пациентов относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска. Молодые (младше 35 лет) пациенты с СД1 при длительности заболевания менее 10 лет, отсутствии поражения органов-мишеней и дополнительных факторов риска могут быть отнесены к категории среднего сердечно-сосудистого риска [11].

Стратегия ведения пациентов с СД

В рекомендациях ADA предложен структурированный подход к оценке и планированию лечения пациентов с СД. Оценка риска осложнений включает анализ анамнеза ССЗ и сердечной недостаточности, оценку факторов риска ССЗ с расчетом 10-летнего риска, определение стадии хронической болезни почек, оценку риска гипогликемий, диагностику ретинопатии и нейропатии. Процесс постановки целей включает установление индивидуальных целевых значений HbA_{1c} , гликемии и времени в целевом диапазоне, определение целевых показателей артериального давления при наличии артериальной гипертензии, формулирование целей самоконтроля глюкозы. Лечение должно включать модификацию образа жизни, индивидуальный подбор сахароснижающей терапии, фармакотерапию, направленную на коррекцию кардиоренальных факторов риска, использование современных систем мониторинга гликемии, а также своевременное направление к профильным специалистам. Такой алгоритм является обязательным компонентом как первичного, так и последующих визитов пациентов с СД [12].

Оценка показателей гликемического контроля остается фундаментом управления СД. Данные о среднем уровне гликемии за длительный период помогают ответить на ключевые вопросы: каков прогноз развития осложнений у конкретного пациента и насколько эффективна проводимая фармакотерапия? Показатели ежедневного мониторинга уровня гликемии позволяют оценить, насколько безопасна назначенная терапия в повседневной практике и какие коррективы необходимо внести в лечение для улучшения его результатов.

Гипогликемия как фактор риска сердечно-сосудистых и неврологических осложнений

Взрослые пациенты с СД с некоторой частотой переносят эпизоды гипогликемии – опасного состояния, на фоне которого развиваются гемодинамические нарушения и возникают воспалительные реакции. Частота развития тяжелых гипогликемических состояний у пациентов с СД1 составляет 30%. Наблюдается прямая зависимость между длительностью заболевания и частотой осложнений: при длительности диабета менее 5 лет частота тяжелых гипогликемий составляет 22%, тогда

как при длительности заболевания более 15 лет этот показатель возрастает до 46%. С течением времени происходит изменение клинической картины гипогликемий вследствие нарушения контррегуляторных механизмов гомеостаза глюкозы. Это проявляется снижением индивидуального порога для возникновения как вегетативных, так и нейрогликопенических симптомов. Нарушение распознавания гипогликемии отмечается у 20–25% пациентов с СД1, а при продолжительности заболевания более 25 лет этот показатель достигает 50%. Такое состояние ассоциировано с шестикратным увеличением риска развития тяжелых гипогликемических эпизодов [13, 14]. Важно, что бессимптомные эпизоды гипогликемии нередко не могут быть зафиксированы.

В клинической практике важна профилактика гипогликемических состояний, которые ассоциированы с такими осложнениями, как повреждение нейронов головного мозга, нарушение сознания вплоть до развития комы и сердечные аритмии. Клинические особенности гипогликемий включают быстрое и внезапное развитие, неспецифичность и индивидуальность симптоматики, возможность бессимптомного течения у пациентов с длительным стажем СД и стремительное прогрессирование ухудшения состояния. В связи с этим пациентам рекомендуется проводить самоконтроль уровня гликемии при любом внезапном ухудшении самочувствия. Данный подход позволяет своевременно идентифицировать гипогликемические состояния и предотвратить развитие серьезных осложнений.

Самоконтроль гликемии – важный компонент эффективного управления СД

Однако анализ практики самостоятельного контроля гликемии выявляет существенные проблемы в соблюдении рекомендаций врача. Согласно данным исследований, только 34% пациентов с СД1 проводят самоконтроль три и более раз в сутки и лишь половина больных проводят измерения не менее четырех раз в день. Среди пациентов с СД2 43% осуществляют измерения от одного до четырех раз в день, а 22% – реже одного раза в месяц или эпизодически. Особую озабоченность вызывает тот факт, что около 75% пациентов с диабетом субъективно оценивают уровень гликемии без проведения тестирования, ошибочно полагая, что могут определять уровень гликемии на основании ощущений (при этом отмечается слабая корреляция между субъективной оценкой пациента и фактическими показателями глюкозы крови). Существует также пробел в знаниях о необходимости постпрандиального контроля: 46% пациентов с СД1 и 53% с СД2 не информированы о важности измерения уровня глюкозы после приема пищи. Эксперты отмечают, что в целом у пациентов наблюдается значительный дефицит знаний о рекомендуемой частоте измерений уровня глюкозы крови [15–17].

Поэтому в рамках программ обучения пациентов с СД2 необходимо уделять особое внимание вопросам самостоятельного контроля гликемии. Исследования демонстрируют значимую взаимосвязь между частотой

проведения самоконтроля и доступностью информации для пациентов, уровнем их мотивации и сформированностью навыков самоконтроля. Статистически значимыми факторами, повышающими эффективность самоконтроля гликемии, являются понимание пациентами рекомендуемой частоты измерений, знание принципов контроля уровня глюкозы крови, освоение всех функций глюкометра [17]. При организации самоконтроля гликемии у пациентов с СД необходимо соблюдать важный принцип: не просто информировать пациента о частоте измерений и целевых значениях гликемии, а обеспечить документальную фиксацию этих параметров в дневнике пациента – или в бумажном варианте, или внося показания в базу данных современных глюкометров при их использовании.

Одним из глюкометров, имеющих возможность синхронизации с мобильным приложением и облачной базой данных, стал новый глюкометр Контур Плюс Элит. Мобильное приложение Контур Диабитис предоставляет возможности для анализа данных, установки напоминаний о приеме лекарственных препаратов и обмена информацией с медицинскими работниками. Было показано, что использование глюкометра в сочетании с бесплатным приложением позволяет снизить вероятность развития гипергликемических эпизодов на 36% и гипогликемических – на 60% после 180 дней применения [18, 19]. Приложение обеспечивает цифровую регистрацию показателей гликемии, что исключает необходимость ведения бумажного дневника самоконтроля.

Система оснащена функцией «Умная подсветка», обеспечивающей визуализацию результатов измерений, которые понятны для пациентов, – так, 96% опрошенных пользователей оценивают цветовые подсказки (желтый, зеленый, красный) как легко интерпретируемые. Использование цветовых индикаторов позволяет повысить уверенность пациентов при принятии решений, снизить уровень HbA_{1c} по сравнению с использованием глюкометров без цветовой индикации, упростить понимание результатов измерений [20, 21]. Визуальная система оповещения включает три цветовых диапа-

зона, разработанных по принципу «светофора»: желтый указывает на значения выше целевых, зеленый соответствует целевому диапазону, красный сигнализирует о показателях ниже целевых.

Технология повторного забора образца крови «Второй шанс»* позволяет минимизировать число инвазивных проколов пальца для забора крови, уменьшить число испорченных тест-полосок и сделать тестирования более регулярными. Использование этой технологии может способствовать поддержанию приверженности пациентов самоконтролю гликемии за счет упрощения процедуры измерений и снижения дискомфорта при проведении тестирования.

При выборе систем для самоконтроля гликемии следует учитывать точность проводимых измерений. Система Контур Плюс Элит демонстрирует высокую точность, превышающую требования действующего международного стандарта ISO 15197:2023 [22]. Получение таких результатов тестирования имеет принципиальное значение для принятия клинических решений о терапии, в особенности при расчете доз инсулина. Высокая достоверность измерений связана с улучшением контроля уровня HbA_{1c} и снижением риска развития гипогликемических состояний. Соответствие систем мониторинга установленным стандартам точности также способствует повышению приверженности пациентов регулярному самоконтролю гликемии [22–26].

В целом глюкометр Контур Плюс Элит достаточно прост в использовании, не требует первоначальной настройки. Особенности глюкометра включают наличие большого дисплея и удобных кнопок, что может быть значимо для пациентов с ограниченными техническими навыками или ухудшением зрения [27, 28]. Контур Плюс Элит предназначен для активных пользователей, выбирающих удобство эксплуатации, хорошую видимость результатов, простоту использования и возможность синхронизации с современным мобильным приложением.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th ed. 2025. URL: <https://diabetesatlas.org>
2. Zarich SW. Mechanism by which hyperglycemia plays a role in the setting of acute cardiovascular illness. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7(Suppl 2):S35-43.
3. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O et al; REVE Investigators. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodeling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J* 2007 Mar;28(5):546-52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl546
4. The American Diabetes Association Releases Standards of Care in Diabetes –2025. URL: <https://diabetes.org/>
5. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002 May 15;287(19):2563-9. DOI: 10.1001/jama.287.19.2563
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53. DOI: 10.1056/NEJMoa052187
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА, 2006.
Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and arterial hypertension. Moscow: MIA, 2006 (in Russian).
10. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44(28):2544-56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad260

*Технология Второй шанс (Second-Chance®) позволяет пользователям в течение 60 с нанести больше крови на ту же тест-полоску, если первого образца недостаточно.

11. Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Diabetes (SCORE2-Diabetes). URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10510/score2-diabetes>
12. Adapted from American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2024;48:S1-S352.
13. Hendrieckx C, Hagger V, Jenkins A et al. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J Diabetes Complications* 2017;31(3):577-82. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.013
14. Little SA, Leelarathna L, Barendse SM et al. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: underlying drivers and potential strategies for successful prevention. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(3):175-90. DOI: 10.1002/dmrr.2492
15. Patton SR. Adherence to glycemic monitoring in diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015 May;9(3):668-75. DOI: 10.1177/1932296814567709
16. Self-monitoring of blood glucose. URL: <https://healthcare-in-europe.com/en/news/self-monitoring-of-blood-glucose.html>
17. Fisher WA, Kohut T, Schachner H, Stenger P. Understanding self-monitoring of blood glucose among individuals with type 1 and type 2 diabetes: an information-motivation-behavioral skills analysis. *Diabetes Educ* 2011;37(1):85-94. DOI: 10.1177/0145721710391479
18. Pardo S et al. Changes in Blood Glucose Excursions After at Least 180 Days Real-world Use of a New Smartphone Application for Blood Glucose Monitoring. Poster presented at the 12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD); February 20–23, 2019; Berlin, Germany. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(Suppl 1):A-112.
19. Stuhr A, Pardo S. Impact of Real-World Use of the CONTOUR®DIABETES App on Glycemic Control and Testing Frequency. 2018 Diabetes Technology Meeting Abstracts.
20. Grady M, Katz LB, Levy BL. Use of Blood Glucose Meters Featuring Color Range Indicators Improves Glycemic Control in Patients With Diabetes in Comparison to Blood Glucose Meters Without Color (ACCENTS Study). *J Diabetes Sci Technol* 2018;12(6):1211-9. DOI: 10.1177/1932296818775755
21. Grady M, Warren G, Levy BL, Katz LB. Interactive Exposure With a Blood Glucose Monitor With a Novel Glucose Color Range Indicator Is Associated With Improved Glucose Range Interpretation and Awareness in Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(4):841-8. DOI: 10.1177/1932296815569882
22. Klaff L, Shelat P, Zondorak D et al. Accuracy and User Performance of a New Blood Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15(6):1382-9. DOI: 10.1177/1932296820974348
23. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems - requirements for Blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197). Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, 2013.
24. Stedman M, Rea R, Duff CJ et al. Self-Reported Views on Managing Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2021 Jan;15(1):198-200. DOI: 10.1177/1932296820937771
25. Boettcher C, Dost A, Wudy SA et al; German/Austrian Diabetes Prospective Documentation Initiative. Accuracy of blood glucose meters for self-monitoring affects glucose control and hypoglycemia rate in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015;17(4):275-82. DOI: 10.1089/dia.2014.0262
26. Campos-Náñez E, Breton MD. Effect of BGM Accuracy on the Clinical Performance of CGM: An In-Silico Study. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11(6):1196-206. DOI: 10.1177/1932296817710476
27. Smartson online survey, Sweden 2017. 352 respondents: People with type 1 and type 2 diabetes, over 18 years old, who tested at least 4–7 times a day. Participants received free meter and tests strips. Survey funded by Ascensia Diabetes Care.
28. Richardson J et al. Clinical Relevance of Reapplication of Blood Samples During Blood Glucose Testing. Poster presented at the virtual 20th Annual Diabetes Technology Meeting (DTM). 2020 Diabetes Technology Meeting Abstracts. 2020;15(2):A62.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Поступила в редакцию: 10.10.2025

Поступила после рецензирования: 14.10.2025

Принята к публикации: 16.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Elena V. Biryukova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED). E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Received: 10.10.2025

Revised: 14.10.2025

Accepted: 16.10.2025



Клинический случай

Клинический случай рецидива болезни Иценко–Кушинга

И.Н. Репинская¹, А.Ш. Асанова^{1✉}, А.М. Шабдинова², И.Ю. Рихтер¹, В.В. Плужникова¹,
Е.Р. Ваулина¹, Ш.Г. Петунц¹, Л.О. Финько¹, В.Д. Агеева¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

✉22_ashulashul@mail.ru

Аннотация

В статье описан клинический случай рецидива болезни Иценко–Кушинга (БИК) у девушки 22 лет спустя 18 мес после проведенного эндоназального трансфеноидального эндоскопического удаления эндоселлярной аденомы гипофиза. В настоящее время нейрохирургическое вмешательство рассматривается как «золотой стандарт» лечения БИК. Однако, по статистике, около 50% рецидивов БИК возникают в течение 3–5 лет после проведенной операции. На этом фоне наиболее актуальным остается вопрос прогнозирования рисков рецидива и персистирования заболевания. В данном клиническом случае представлены этапы диагностики рецидива заболевания, тактика ведения пациентки и краткий обзор литературы.

Ключевые слова: болезнь Иценко–Кушинга, аденома гипофиза, рецидив, гиперкортицизм.

Для цитирования: Репинская И.Н., Асанова А.Ш., Шабдинова А.М., Рихтер И.Ю., Плужникова В.В., Ваулина Е.Р., Петунц Ш.Г., Финько Л.О., Агеева В.Д. Клинический случай рецидива болезни Иценко–Кушинга. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 60–63. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00694

Clinical Case

Clinical case of recurrence of Cushing's disease

Irina N. Repinskaya¹, Ashime Sh. Asanova^{1✉}, Anife M. Shabdinova², Inna Yu. Rikhter¹,
Valeria V. Pluzhnikova¹, Elizaveta R. Vaulina¹, Shushanna G. Petunts¹, Lilia O. Finko¹, Valeria D. Ageeva¹

¹Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

²Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia

✉22_ashulashul@mail.ru

Abstract

This article describes a clinical case of recurrence of Itsenko–Cushing's disease (ICD) in a 22-year-old girl 18 months after endonasal transsphenoidal endoscopic removal of endosellar pituitary adenoma. Currently, neurosurgical intervention is considered the “gold standard” for the treatment of ICD. However, according to statistics, about 50% of ICD relapses occur within 3–5 years after the operation. Against this background, the most pressing issue remains the prediction of the risks of relapse and persistence of the disease. This clinical case presents the stages of diagnosis of relapse of the disease, patient management tactics and a brief review of the literature.

Keywords: Itsenko–Cushing's disease, pituitary adenoma, relapse, hypercorticism.

For citation: Repinskaya I.N., Asanova A.Sh., Shabdinova A.M., Rikhter I.Yu., Pluzhnikova V.V., Vaulina E.R., Petunts Sh.G., Finko L.O., Ageeva V.D. Clinical case of recurrence of Cushing's disease. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 60–63 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00694

Введение

Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) представляет собой редкое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся эндогенным центральным гиперкортицизмом, вызванным АКТГ-секретирующей опухолью головного мозга. Повышенная секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) в свою очередь стимулирует хроническую избыточную выработку кортизола корой надпочечников, что приводит к развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма. Распространенность БИК составляет приблизительно 39 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость колеблется от 1,2 до 2,4 случая на 1 млн, причем лишь 10% этих случаев приходится на БИК, дебютирующую в детском возрасте [1–3]. Клиническая картина БИК включает характерные внешние признаки, такие как центральное ожирение с отложением жира в области живота, отеки, истончение конечностей, лунообразное лицо и багово-красные

стрии на коже живота, груди и бедер. Пациенты также могут жаловаться на повышенное артериальное давление, мышечную слабость, гирсутизм и нарушения половой функции, проявляющиеся у мужчин эректильной дисфункцией и снижением либидо, у женщин – нерегулярными менструациями или аменореей и бесплодием. Примерно у 14% пациентов БИК рецидивирует в срок от 3 мес до 13 лет от начала заболевания [4–6]. Половина рецидивов возникают в течение 3–5 лет после операции, хотя возможны и более поздние рецидивы, даже после 10-летней ремиссии [7, 8].

Ввиду частого развития персистирования и рецидивирования заболевания не менее важными остаются вопросы назначения второй и третьей линии терапии (лучевые методы лечения, медикаментозная терапия, повторное нейрохирургическое вмешательство). В последние 5 лет решению вопроса о прогнозировании риска персистирования и рецидивирования БИК уделя-

лось большое внимание. В отличие от персистирования заболевания, для признания его рецидивирующим («истинным рецидивом») необходимо подтверждение послеоперационной ремиссии длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, после которой повторно проявляются симптомы или изменения на электроэнцефалограмме [9, 10].

Определение предикторов персистирующего или рецидивирующего течения БИК является ключевым моментом для персонализации лечения и разработки эффективных профилактических стратегий с целью снижения вероятности повторного возникновения болезни. В частности, в исследовании, проведенном в ГНЦ ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, впервые была осуществлена системная оценка прогностических факторов, влияющих на вероятность возникновения рецидива БИК после первичной трансназальной аденомэктомии. Исследование показало, что если хотя бы один из утренних показателей гормонов – АКТГ или кортизола – после хирургического вмешательства оказывается ниже порогового значения (7 пг/мл и 123 нмоль/л соответственно), то вероятность достижения трехлетней ремиссии у пациента составляет 86% (95% доверительный интервал 80–91%) [11].

Клинический случай

Пациентка Н., 22 лет, обратилась с жалобами на набор массы тела (20 кг за последний год), слабость, утомляемость, лунообразное лицо, отечность лица и появление растяжек розового цвета в области груди, бедер и живота (см. рисунок).

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка весной 2023 г. впервые обратилась к гинекологу в связи с нарушением менструального цикла, выделениями из молочных желез, быстрым набором массы тела (около 10 кг за 2 мес). По рекомендации гинеколога сданы анализы (от 27.04.2023): тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,61 мкМЕ/мл (норма 0,4–4 мкМЕ/мл), антитела к тиреопероксидазе – 14,66 МЕ/мл, лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 3,28 мМЕ/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 7,07 мМЕ/мл, пролактин – 39 нг/мл (норма 6–29,9 нг/мл), макропролактин – 17%.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием от 16.05.2023: в нижних отделах аденогипофиза объемное образование размером 22×11×9 мм.

Пациентка была проконсультирована эндокринологом по месту жительства. После исключения анамнестически ятрогенного гиперкортицизма было рекомендовано дообследование. По результатам исследований: кортизол крови – 20,7 мкг/дл (норма 6,2–19,4 мкг/дл), кортизол крови в ходе подавляющего ночного теста с дексаметазоном (1 мг) – 398 нмоль/л, АКТГ – 77,5 нг/мл (норма 7,2–63,6 нг/мл), что подтвердило наличие эндогенного гиперкортицизма. Инсулиноподобный фактор роста 1 – 225,6 нг/мл (норма 231–550 нг/мл), пролактин – 42,4 нг/мл (норма 6–29,9 нг/мл), макропролактин – 11%.

Стрии в области бедер пациентки.

Striae in the patient's thigh area.



По результатам исследований пациентке поставлен диагноз: «Макроаденома гипофиза. Болезнь Иценко–Кушинга. Вторичный дефицит соматотропного гормона. Вторичная гиперпролактинемия». Пациентка была направлена к нейрохирургу для решения о проведении нейрохирургического вмешательства. 29.06.2023 пациентке было проведено эндоназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление эндоселлярной аденомы гипофиза. Уровни кортизола крови и АКТГ после операции составляли 221 нмоль/л и 11 пг/мл соответственно. По результатам патогистологического исследования: эозинофильная аденома гипофиза.

В период с июня 2023 г. по декабрь 2024 г. пациентка наблюдалась у эндокринолога в поликлинике по месту жительства, контролировала уровни ТТГ, свободного Т4, кортизола крови, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактин – все показатели были в пределах референсных значений. Однако, по замечанию пациентки, форма лица не изменилась, отмечалась прибавка массы тела, растяжки в области груди, бедер и живота вновь приобрели розовую окраску, возникли жалобы на избыточную потливость. В декабре 2024 г. при плановом обследовании было выявлено повышение уровня АКТГ до 49,8 пг/мл (норма <46 пг/мл). По рекомендации эндокринолога проведены исследования (от 23.01.2025): кортизол крови – 494 нмоль/л (норма 190–690 нмоль/л), кортизол в слюне – 1,355 нг/мл (норма 0,7–2,2 нг/мл), кортизол в ходе подавляющего ночного теста с дексаметазоном – 247,9 нмоль/л (норма <50 нмоль/л), ТТГ – 1,06 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл), свободный Т4 – 10,7 пмоль/л (норма 10,3–23,2 пмоль/л), пролактин – 288 мМЕ/л (норма 40–530 мМЕ/л), инсулин – 18,0 мкЕд/мл (норма 2–25 мкЕд/мл), ФСГ – 2,97 мМЕ/мл, ЛГ – 0,418 мМЕ/мл.

По данным МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: аденогипофиз размером 17,6×9×4 мм. МР-сигнал однородный, не изменен, интенсивно однородно накапливает контрастное вещество. Под аденогипофизом располагается киста размером 18×4×9 мм. Ножка гипофиза не отклонена. Нейрогипофиз диаметром 6 мм, толщиной 1,5 мм. МР-сигнал однородный, не

изменен. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: киста левой почки.

С данными результатами пациентка обратилась к эндокринологу ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Ввиду наличия эндогенного гиперкортицизма, повышения уровня АКТГ пациентка госпитализирована в отделение эндокринологии для уточнения диагноза, выявления возможного рецидива БИК, дообследования, проведения телемедицинских консультаций (при необходимости) и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения заболевания.

Данные объективного осмотра. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Уровень сознания по шкале Глазго – 15 баллов. Рост – 160 см, масса тела – 68 кг, индекс массы тела – 26,5 кг/м². Температура тела – 36,6°C. Частота дыхательных движений – 18 в минуту, SpO₂ – 98%, частота сердечных сокращений – 94 уд/мин, артериальное давление – 130/100 мм рт. ст. Кожные покровы бледно-розового цвета, сухие. Лицо лунообразное, отмечается гиперемия щек. На внутренней поверхности бедер, боковых поверхностях живота – широкие растяжки розового цвета. Язык влажный, чистый. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Периферических отеков нет. Щитовидная железа визуально не увеличена, при пальпации – зоб 0 ст., однородная, не спаяна с окружающими тканями. В области щитовидной железы патологические образования не пальпируются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, симметричный. Симптомы раздражения брюшины не определяются. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Стул регулярный один раз в день, патологических примесей нет.

В отделении были выполнены лабораторные исследования.

Общий анализ крови: гемоглобин – 158 г/л (норма 120–140 г/л), гематокрит – 45% (норма 35–47%), эритроциты – $5,05 \times 10^{12}$ /л (норма $3,9\text{--}4,7 \times 10^{12}$ /л), лейкоциты – $7,2 \times 10^9$ /л (норма $3,6\text{--}11,2 \times 10^9$ /л), тромбоциты – 231×10^9 /л (норма $180\text{--}320 \times 10^9$ /л), СОЭ – 4 мм/ч (норма 0–20 мм/ч).

Биохимический анализ крови: общий белок – 74 г/л (норма 67–87 г/л), альбумин – 40,2 г/л (норма 35–55 г/л), общий билирубин – 3 мкмоль/л (норма 5,1–17 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза – 38,7 Ед/л (норма 7–31 Ед/л), аспартатаминотрансфераза – 25,2 Ед/л (норма 7–34 Ед/л), холестерин – 6,4 ммоль/л (норма 3,9–5,3 ммоль/л), триглицериды – 1,83 ммоль/л (норма <1,7 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности – 1,43 ммоль/л (норма >1,68 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности – 3,54 ммоль/л (норма <3,34 ммоль/л), глюкоза – 4,2 ммоль/л (норма 3,38–5,3 ммоль/л), мочевины – 3,1 ммоль/л (норма 2,5–8,3 ммоль/л), альфа-амилаза – 40 Ед/л (норма <50 Ед/л), креатинин – 87,1 мл/л (норма для женщин 53–97 мл/л), калий – 4,35 ммоль/л (норма 3,5–5 ммоль/л), натрий – 140,1 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л), хлориды – 102,1 ммоль/л (норма 98–

106 ммоль/л), кальций ионизированный – 1,15 ммоль/л (норма 1,1–1,4 ммоль/л).

Кортизол в крови (от 20.02.2025) – 842 нмоль/л (норма 190–690 нмоль/л).

Кортизол в слюне (от 20.02.2025, 15:43) – 17,7 нмоль/л (референсные значения днем, в 16:00–20:00, <6,94 нмоль/л).

Свободный кортизол в моче (от 21.02.2025) – 413 нмоль/л, суточная экскреция свободного кортизола – 1239 нмоль/сут (норма <485,6 нмоль/сут).

Подавляющий ночной тест с дексаметазоном оказался отрицательным (кортизол крови – 247,9 нмоль/л), что подтверждает наличие эндогенного гиперкортицизма. С целью дифференциальной диагностики между центральным и периферическим гиперкортицизмом была проведена большая дексаметазоновая проба. Результаты теста были на границе «серой зоны», так как наблюдалось снижение уровня кортизола в крови менее чем на 50% (кортизол крови до проведения большой дексаметазоновой пробы – 524 нмоль/л, после – 358,0 нмоль/л). На основании данных результатов было принято решение о проведении телемедицинских консультаций.

Пациентка консультирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в ходе консультации был подтвержден рецидив БИК. Пациентке рекомендована госпитализация в отделение нейроэндокринологии для подбора оптимальной тактики лечения.

Обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует возможность появления БИК в молодом возрасте. Лечение БИК представляет собой сложную проблему, эффективное решение которой зависит от точности диагностики, правильной оценки активности гиперкортицизма и тяжести заболевания, а также от индивидуального подхода к выбору методов лечения [12]. Несмотря на то что основным методом лечения является эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, эффективность которой в настоящее время может достигать 80% и более, по статистике, около 50% рецидивов БИК возникают в течение 3–5 лет после проведенной операции. В описываемом клиническом случае рецидив заболевания произошел спустя 18 мес после нейрохирургического лечения. Уровни кортизола крови и АКТГ после операции составляли 221 нмоль/л и 11 пг/мл соответственно, что свидетельствовало о высоком риске рецидива заболевания. Характерные жалобы пациентки, данные клинической картины, результаты лабораторных и гормональных исследований (повышение уровня кортизола крови, суточной экскреции кортизола и уровня АКТГ) подтвердили рецидив БИК. Все это требует определения дальнейшей тактики лечения пациентки (применение мультилигандного аналога соматостатина – пасиреотида – или лучевой терапии).

Заключение

Описание клинических случаев рецидива БИК имеет важное значение для формирования представления о

специфике заболевания, возможностях его диагностики и лечения.

Литература / References

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:479-84.
2. Acharya R, Kabadi UM. Case of diabetic ketoacidosis as an initial presentation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017. DOI: 10.1530/EDM-16-0123
3. Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(4):793-803. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.08.002
4. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко–Кушинга. *Нейрохирургия*. 2014;(2):49-53. DOI: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-49-53
5. Grigoriev A.Yu., Azizian V.N., Ivashenko O.V., Nadezhkina E.Yu. The repeated transphenoidal adenomectomy because of relapse and persistent course of Itsenko-Kushing disease. *Russian Journal of Neurosurgery* 2014;(2):49-53. DOI: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-49-53 (in Russian).
6. Geer EB, Shafiq I, Gordon MB et al. Biochemical control during long-term follow-up of 230 adult patients with Cushing disease: a multicenter retrospective study. *Endocr Pract* 2017;23(8):962-70. DOI: 10.4158/EP171787.0R
7. Esposito F, Dusick JR, Cohan P et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):7-13. DOI: 10.1210/jc.2005-1204
8. Petersenn S, Beckers A, Ferone D et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol* 2015;172(6):R227-R239. DOI: 10.1530/EJE-14-0883
9. Braun LT, Rubinstein G, Zopp S et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine* 2020;70(2):218-31. DOI: 10.1007/s12020-020-02432-z
10. Carroll TB, Javorsky BR, Findling JW. Postsurgical recurrent cushing disease: clinical benefit of early intervention in patients with normal urinary free cortisol. *Endocr Pract* 2016;22(10):1216-23. DOI: 10.4158/EP161380.0R
11. Dai C, Fan Y, Liu X et al. Predictors of immediate remission after surgery in Cushing's disease patients: a large retrospective study from a single center. *Neuroendocrinology* 2021;111(11):1141-50. DOI: 10.1159/000509221
12. Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Иващенко О.В. и др. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко–Кушинга в течение трех лет после успешного нейрохирургического лечения. *Эндокринная хирургия*. 2018;12(2):70-80. DOI: 10.14341/serg9761
13. Nadezhkina E.Yu., Rebrova O.Yu., Ivashenko O.V. et al. Factors affecting the probability of recurrence of the Cushing's disease within 3 years after effective neurosurgical treatment. *Endocrine Surgery* 2018;12(2):70-80. DOI: 10.14341/serg9761 (in Russian).
14. Андреева А.В., Маркина Н.В., Анциферов М.Б. Современные подходы к терапии болезни Иценко–Кушинга. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):50-5. DOI: 10.14341/probl201662450-55
15. Andreeva A.V., Markina N.V., Antsiferov M.B. Modern approaches to the treatment of Cushing's disease. *Problems of Endocrinology* 2016;62(4):50-5. DOI: 10.14341/probl201662450-55 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Репинская Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: repinskaya.irina@mail.ru

Асанова Ашиме Шевкетовна – ординатор каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Шабдинова Анифе Марленовна – врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». E-mail: anifeshabdinova@mail.ru

Рикхтер Инна Юрьевна – студентка 1-го мед. ф-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: rikhter_1@mail.ru

Плужникова Валерия Владимировна – студентка 1-го мед. ф-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: pluzhnikovavaleria2510@yandex.ru

Вавулина Елизавета Руслановна – студентка 1-го мед. ф-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: Vaulinaeliza@yandex.ru

Петунц Шушанна Гариковна – студентка 1-го мед. ф-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: Shushanna.petunts@mail.ru

Финько Лилия Олеговна – студентка 1-го мед. ф-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: liliyfinkoo3@mail.ru

Агеева Валерия Дмитриевна – студентка 1-го мед. ф-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: tixomirova2000@bk.ru

Поступила в редакцию: 01.04.2025

Поступила после рецензирования: 21.04.2025

Принята к публикации: 24.05.2025

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina N. Repinskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: repinskaya.irina@mail.ru

Ashime Sh. Asanova – Resident, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Anife M. Shabdinova – endocrinologist, Semashko Republican Clinical Hospital. E-mail: anifeshabdinova@mail.ru

Inna Yu. Rikhter – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: rikhter_1@mail.ru

Valeria V. Pluzhnikova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: pluzhnikovavaleria2510@yandex.ru

Elizaveta R. Vaulina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: Vaulinaeliza@yandex.ru

Shushanna G. Petunts – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: Shushanna.petunts@mail.ru

Lilia O. Finko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: liliyfinkoo3@mail.ru

Valeria D. Ageeva – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: tixomirova2000@bk.ru

Received: 01.04.2025

Revised: 21.04.2025

Accepted: 24.05.2025



Оценка биологического возраста с помощью клинических маркеров старения у пациентов с ожирением и здоровых лиц

А.Е. Веряскина^{1,3✉}, М.И. Кривоносов², Л.В. Мачехина³, А.В. Потехина⁴, Т.И. Дэпиу⁴

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ Институт превентивной медицины, Hadassah Medical Moscow, группа компаний Медскан, Москва, Россия

✉ arina.ver.15@mail.ru

Аннотация

Ожирение и старение являются глобальными проблемами современности. Оба процесса характеризуются хроническим вялотекущим воспалением, которое способствует более раннему дебюту возрастных заболеваний и снижению продолжительности жизни. Это обуславливает важность изучения механизмов старения у лиц с ожирением и возможных геропротекторных мер.

Цель. Изучение корреляции ожирения с показателями биологического возраста у лиц среднего возраста.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование выполнено на базе клиники Hadassah Medical Moscow в период с января по май 2025 г. В исследование включены 66 пациентов. Анализ анамнестических, антропометрических и лабораторных данных, а также расчет биологического возраста произведен для пациентов с ожирением 1–2-й степени (1-я группа) и контрольной группы (2-я группа). Отдельно проведен анализ динамики изменения биологического возраста на фоне похудения для лиц с ожирением 1–2-й степени в анамнезе (серия клинических случаев). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы MedCalc, версия 23.1.7. Порог значимости p -value равен 0,05 для приводимых в статье значений.

Результаты. Выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь биологического возраста с хронологическим ($p < 0,0001$; $r = 0,82$). Биологический возраст оказался значимо выше в группе с ожирением ($p = 0,0098$) по сравнению с контрольной группой. Дельта (Δ) возраста меньше в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p = 0,0003$). Выявлена значимая обратная корреляция Δ возраста с уровнем инсулина ($r = -0,3859$; $p = 0,0036$), индексом НОМА ($r = -0,4291$; $p = 0,0011$) и индексом массы тела ($r = -0,4886$; $p < 0,0001$). Отдельно выявлено значимое снижение биологического возраста на фоне похудения в рассмотренных клинических случаях.

Заключение. В ходе исследования удалось выявить более высокие значения биологического возраста в группе с ожирением по сравнению с группой контроля; при похудении выявлено значимое снижение биологического возраста.

Ключевые слова: биологический возраст, старение, ожирение, жировая ткань, инфламэйджинг.

Для цитирования: Веряскина А.Е., Кривоносов М.И., Мачехина Л.В., Потехина А.В., Дэпиу Т.И. Оценка биологического возраста с помощью клинических маркеров старения у пациентов с ожирением и здоровых лиц. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 64–72. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00695

Calculation of biological age using clinical markers of aging in obese and healthy individuals

Arina E. Veriaskina^{1,3✉}, Mikhail I. Krivonosov², Lubov V. Machekhina³, Alexandra V. Potekhina⁴, Tatiana I. Depiui²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

² Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia;

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴ Institute of Preventive Medicine, Hadassah Medical Moscow, Medscan Group of Companies, Moscow, Russia

✉ arina.ver.15@mail.ru

Abstract

Obesity and aging are global healthcare problems in the modern world. Both processes are characterized by chronic low-grade inflammation, which contributes to an earlier onset of age-related diseases and a decrease in life expectancy. This determines the importance of studying the mechanisms of aging in obese individuals and possible geroprotective measures.

Aim. To evaluate the correlation of obesity with changes in biological age in middle-aged people

Materials and methods. The retrospective study was conducted at the Hadassah Medical Moscow clinic in the period from January to May 2025. The analysis of anamnestic, anthropometric and laboratory data, as well as the calculation of biological age was performed for patients with class I–II obesity (group 1), control group (group 2). An analysis of the dynamics of changes in biological age on the background of weight loss for obese people with a history of I–II classes (series of clinical cases) was carried out separately. Statistical data processing was performed using the MedCalc program, version 23.1.7. The threshold of significance of the p -value values given in the article is 0.05.

Results. The study included 66 participants, which were divided into three groups. According to the statistical analysis, a statistically significant direct relationship of chronological and biological age ($p < 0.0001$; $r = 0.82$). The biological age was significantly higher in the obese group ($p = 0.0098$), compared with the control group. Δ age is lower in group 1 compared to group 2 ($p = 0.0003$). There was a significant inverse correlation of age with insulin ($r = -0.3859$; $p = 0.0036$), HOMA index ($r = -0.4291$; $p = 0.0011$) and BMI ($r = -0.4886$; $p < 0.0001$). Separately, a significant decrease in biological age was revealed against the background of weight loss in the considered clinical cases.

Conclusion. During the study, it was possible to identify higher values of biological age in the obese group, compared with the control group; with weight loss, a significant decrease in biological age was revealed.

Keywords: biological age, aging, obesity, adipose tissue, inflammaging.

For citation: Veriaskina A.E., Krivonosov M.I., Machekhina L.V., Potekhina A.V., Depiui T.I. Calculation of biological age using clinical markers of aging in obese and healthy individuals. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 64–72 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00695

Введение

Ожирение и старение являются глобальными проблемами современности. К 2050 г. ожидается увеличение числа пожилых людей (старше 65 лет) в два раза по сравнению с 2010 г., что составит 83 млн человек (21% населения) [1], а число лиц с ожирением, по прогнозам, удвоится уже к 2030 г. и составит 1,025 млрд человек (17,5% населения) [2]. В основе обоих процессов лежит хроническое вялотекущее системное воспаление — инфламэйджинг, которое способствует развитию многих возраст-ассоциированных состояний. В настоящее время ожирение рассматривается как модель ускоренного старения, в соответствии с которой пациентам с избытком жировой ткани свойственны меньшая длина теломер, более высокие уровни воспаления и повышение возраста метаболической системы [3]. При этом пациенты с ожирением подвержены повышенному риску развития различных сопутствующих патологий, в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), саркопении, сахарного диабета и т.д. [4]. Несмотря на развитие медицины и увеличение средней продолжительности жизни, на данном этапе возможности продления здорового периода жизни ограничены. Это ведет к увеличению числа лет, которые пациент с ожирением проживает со сниженным качеством жизни [5].

Все это делает изучение процессов старения, в частности у пациентов с избыточной массой тела, особенно актуальной проблемой, требующей пристального внимания. Однако хронологический возраст не в полной мере отражает старение организма, отдельных его тканей и органов, так как не учитывает влияние индивидуальных факторов, связанных с образом жизни и генетикой [6]. Поэтому для количественной оценки значимости воздействия внешних и внутренних факторов на старение организма используются различные модели определения биологического возраста.

Биологический возраст представляет собой динамический показатель, отражающий состояние функциональных резервов организма. Он рассчитывается на основе совокупности биомаркеров, в высокой степени коррелирующих с процессом старения. Одним из главных преимуществ биологического возраста над хронологическим является его возможность меняться под воздействием различных факторов, что позволяет оценивать влияние тех или иных мер на темпы старения [7].

Одними из ключевых моделей определения биологического возраста являются эпигенетические калькуляторы, которые основываются на метилировании ДНК в определенных цитозин-фосфат-гуаниновых сайтах (CpG-сайтах) [4]. PhenoAge является эпигенетическим калькулятором второго поколения, который превосходит предыдущие модели по способности предсказывать риск развития возраст-ассоциированных заболеваний

(например, сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных, метаболических и т.д.), а также смертность от всех причин. Основная задача данного калькулятора состоит в определении вероятности смерти от любых причин в течение следующих 10 лет, выраженной в значениях биологического возраста, на основании данных анализов крови [6]. Данный калькулятор был создан на основе наиболее значимых клинических маркеров, связанных со смертностью и коморбидностью, которые затем при помощи регрессионного анализа были сопоставлены с данными метилирования ДНК. В дальнейшем PhenoAge был протестирован в многочисленных исследованиях у пациентов с различными заболеваниями, включая ожирение [4, 8, 9]. Расчет биологического возраста осуществляется на основе 9 маркеров из общего и клинического анализа крови, что делает его использование простым и доступным [6].

В настоящем исследовании планируется оценить влияние ожирения на биологический возраст с применением калькулятора PhenoAge. Это позволит косвенно определить взаимосвязь между излишним накоплением жировой ткани и скоростью старения. Полученные результаты могут представлять интерес как для научного сообщества, так и для пациентов, наглядно демонстрируя значимость снижения массы тела.

Цель нашего исследования состоит в изучении корреляции ожирения с показателями биологического возраста у лиц среднего возраста.

Материалы и методы

Ретроспективное когортное исследование было проведено на базе клиники Hadassah Medical Moscow в период с января по май 2025 г.

В исследование включены 66 пациентов с ожирением и с нормальной массой тела.

Критерии включения:

- 1) возраст 40–60 лет;
- 2) 1-я группа: пациенты с ожирением 1–2-й степени [индекс массы тела (ИМТ) 30–39,9 кг/м²];
- 3) 2-я группа (контрольная): пациенты без метаболических нарушений, без ожирения в анамнезе (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²);
- 4) серия клинических случаев: пациенты, имеющие в анамнезе ожирение 1–2-й степени (ИМТ 30–39,9 кг/м²), которые снизили массу тела до нормальной/избыточной (ИМТ 18,5–29,9 кг/м²).

Критерии исключения: наличие острого заболевания/состояния, обострения хронического заболевания или хирургического вмешательства в течение последнего месяца до сдачи анализов, в том числе простудных заболеваний. Тяжелые формы хронических неинфекционных заболеваний: жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК), снижение

фракции выброса менее 40%, ишемическая болезнь сердца III–IV ФК, хроническая болезнь почек C4–C5, системные заболевания соединительной ткани, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью 1-й степени и более, бронхиальная астма, требующая терапии глюкокортикостероидами, остеоартроз IV ФК, артериальная гипертензия 3-й степени, III стадии, а также задокументированные острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Сахарный диабет 1-го, 2-го типа. Наличие инфекционных заболеваний (гепатит С, гепатит В, включая носительство HBsAg, ВИЧ-инфекция) по данным анамнеза и/или медицинской документации. Онкологические заболевания, выявленные на момент обследования или присутствующие в анамнезе. Отсутствие ремиссии онкологического заболевания или поддерживающая противоопухолевая терапия давностью менее 3 лет до включения в исследование. Беременность, период грудного вскармливания. Лекарственно-индуцированные метаболические нарушения, ожирение 3-й степени ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$), морбидное ожирение. Любые другие факторы, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать включению участника в исследование.

Отбор пациентов осуществлялся на основе антропометрических данных (ИМТ , кг/м^2) и данных анамнеза. Исследовалось наличие артериальной гипертензии, дислипидемии, НАЖБП, гиперурикемии, периферического атеросклероза. Также для комплексной оценки состояния пациентов использовались следующие параметры: курение, уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), общего холестерина (ммоль/л), гликированного гемоглобина (%), инсулина (мкЕд/мл), индекс НОМА, уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ; Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; Ед/л). Проведен анализ распространенности наиболее частых заболеваний в обеих группах.

Для расчета биологического возраста использовались следующие параметры: альбумин (г/л), креатинин (мкмоль/л), глюкоза (ммоль/л), С-реактивный белок (СРБ; мг/л), лимфоциты (%), средний объем эритроцита (MCV; фл), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-CV; %), щелочная фосфатаза (Ед/л), количество лейкоцитов (WBC; $10^9/\text{л}$). Сам расчет биологического возраста в группах пациентов производился при помощи калькулятора биологического возраста PhenoAge [6], адаптированного под российскую популяцию сотрудниками ННГУ им. Н.И. Лобачевского [10].

Все лабораторные параметры считались в лаборатории Nadassah Medical Moscow.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы MedCalc, версия 23.1.7. На первом этапе проведен анализ данных методами описательной статистики. Для проверки выборок на отклонение от нормального распределения использовался критерий Шапиро–Уилка, в соответствии с которым выбирались параметрические или непараметрические методы. При соответствии нормальному распределению использовался двусторонний t -тест, данные описывались с помо-

щью среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). При несоответствии применялся критерий Манна–Уитни, данные описывались как медиана и интерквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]). Также использовался корреляционный анализ Пирсона. Критерий Манна–Уитни применялся в подгруппах по полу ввиду малочисленности. Порог значимости для приводимых в статье значений p -value равен 0,05.

Результаты

В основное исследование включены 64 пациента (женщины – 51,56%, мужчины – 48,44%), разделенных на две группы (34 и 30 человек), общая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

В 1-й группе выявлена повышенная частота артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии и стеатогепатита. Более частое поражение печени в группе ожирения подтверждается и более высокими значениями АЛТ. При этом распространенность курения, периферического атеросклероза между группами статистически значимо не различается.

В 1-й группе также наблюдаются более высокие уровни инсулина и СРБ, несмотря на то что их медианные значения находятся в пределах референсных интервалов. В то же время индекс НОМА в 1-й группе не только выше, чем в контрольной группе, но и превышает верхнюю границу нормы (2,7). Уровни гликированного гемоглобина, щелочной фосфатазы, АСТ, креатинина, ЛПНП значимо не различаются между выборками.

Таким образом, в 1-й группе относительно здоровых людей с ожирением наблюдается повышенная частота нарушений углеводного и липидного обмена, а также скрытая инсулинорезистентность при отсутствии манифестированного сахарного диабета.

При расчете биологического возраста была выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь с хронологическим возрастом ($p < 0,0001$; $r = 0,82$). Биологический возраст оказался значимо выше в 1-й группе ($p = 0,0098$) по сравнению со 2-й группой (рис. 1, табл. 2).

Также в ходе анализа использовался показатель дельты возраста (Δ возраста), который обозначал разницу между хронологическим и биологическим возрастом, для сравнения изменения биологического возраста относительно хронологического. Данный показатель оказался меньше в 1-й группе ($p = 0,0003$), что говорит о более высоком биологическом возрасте у пациентов с ожирением. При изолированном анализе по полу более значимые различия между группами обнаружены среди мужчин (см. табл. 2).

Помимо этого, была выявлена значимая обратная корреляция Δ возраста с инсулином ($r = -0,3859$; $p = 0,0036$), индексом НОМА ($r = -0,4291$; $p = 0,0011$) и ИМТ ($r = -0,4886$; $p < 0,0001$). Данные корреляции проиллюстрированы на рис. 3–5. Это означает, что рост перечисленных показателей ассоциирован с увеличением биологического возраста относительно хронологического, и косвенно свидетельствует об ускорении старения.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп
Table 1. General characteristics of the studied groups

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=30)	p-value
Возраст, годы, M±SD	47,79±4,16	46,97±5,11	0,4785
Число женщин, n (%)	18 (52,9)	15 (50)	0,8157
ИМТ, кг/м², M±SD	33,13±2,47	22,6±1,71	<0,0001
Курение активное, n (%)	7 (23,3)	5 (22,7)	0,9488
Курение в анамнезе, n (%)	2 (6,7)	2 (9,1)	
Сопутствующие заболевания, n (%):			
артериальная гипертензия	19 (55,9)	0	<0,0001
периферический атеросклероз	15 (44,1)	8 (26,7)	0,1497
гиперурикемия	16 (47,1)	2 (6,7)	0,0004
дислипидемия	29 (85,3)	8 (26,7)	<0,0001
стеатогепат	18 (52,9)	2 (6,7)	0,0001
Лабораторные параметры:			
АЛТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,95 [19,20; 37,10]	16,95 [12,50; 19,80]	0,0007
АСТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,15 [16,90; 26,60]	17,95 [16,70; 20,90]	0,0587
щелочная фосфатаза, Ед/л, M±SD	68,15±15,43	61,23±13,00	0,059
ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,78±0,89	3,71±0,91	0,7396
индекс НОМА, M±SD	2,9±1,18	1,05±0,56	<0,0001
глюкоза, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,42 [4,94; 5,62]	5,11 [4,87; 5,44]	0,1185
гликированный гемоглобин, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,50 [5,30; 5,80]	5,30 [5,1; 5,6]	0,2484
инсулин, мкЕд/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,45 [8,80; 14,80]	4,60 [3,20; 6,40]	<0,0001
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,80 [1,00; 2,80]	0,65 [0,40; 0,90]	<0,0001

Примечание. Жирным выделены значения p-value, свидетельствующие о наличии статистически значимой динамики показателей.

Рис. 1. Биологический возраст (BioAge) значительно выше в группе с ожирением (1-я группа) по сравнению с контрольной группой (2-я группа; p=0,0098).
Fig. 1. Biological age (BioAge) is significantly higher in the group with obesity (group 1) compared to the control group (group 2), p=0.0098.

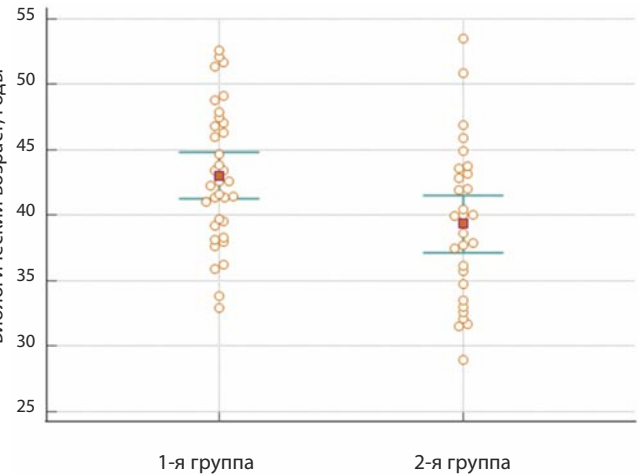


Таблица 2. Соотношение биологического и хронологического возраста
Table 2. Relationship between biological and chronological age

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-value
Все пациенты			
Число пациентов	34	30	
Биологический возраст	43,04±5,21	39,37±5,87	0,0098
Δ возраста	4,76±3,13	7,59±2,78	0,0003
Мужчины			
Число пациентов	16	15	
Биологический возраст	44,09±4,58	38,95±6,10	0,0125
Δ возраста	4,59±2,94	8,11±3,12	0,0031
Женщины			
Число пациентов	18	15	
Биологический возраст	42,15±5,65	39,80±5,82	0,2433
Δ возраста	4,90±3,35	7,07±2,37	0,0423

Примечание. Данные представлены в виде M±SD. Жирным шрифтом выделены значения p-value, свидетельствующие о наличии статистически значимой динамики показателей.

Разбор клинических случаев

В дополнение к основному исследованию для наглядной демонстрации взаимосвязи похудения и изменения биологического возраста было проанализировано два клинических случая – по одному для каждого пола.

Клинический случай № 1

Пол: женский.
Возраст: 48–50 лет.
Вредные привычки: отрицает.
Основное заболевание: ожирение 2-й степени.

Рис. 2. Корреляция Δ возраста с ИМТ среди всех участников ($r=-0,4886$; $p<0,0001$).

Fig. 2. Correlation of age Δ with BMI in all subjects ($r=-0.4886$; $p<0.0001$).

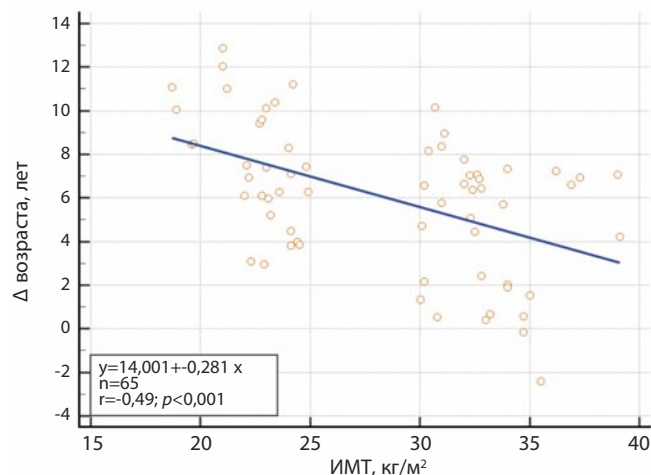


Рис. 3. Корреляция Δ возраста с уровнем инсулина среди всех участников ($r=-0,3859$; $p=0,0036$).

Fig. 3. Correlation of age Δ with insulin in all subjects ($r=-0.3859$; $p=0.0036$).

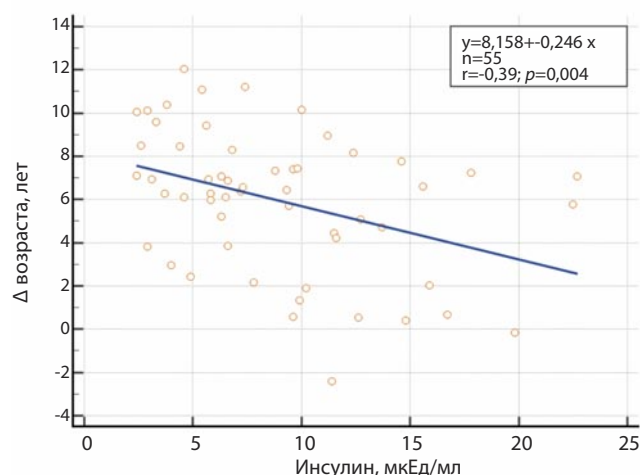
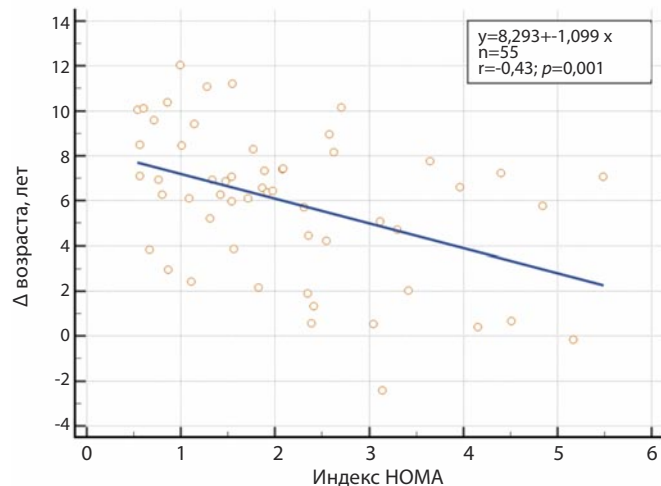


Рис. 4. Корреляция Δ возраста с индексом НОМА среди всех участников ($r=-0,4291$; $p=0,0011$).

Fig. 4. Correlation of age Δ with HOMA index in all subjects ($r=-0.4291$; $p=0.0011$).



Сопутствующие заболевания: инсулинорезистентность, НАЖБП.

Анамнез заболевания. В детском и подростковом возрасте пациентка не отмечала проблем с лишним весом, и до 30 лет масса тела оставалась стабильной, в пределах 65–70 кг при росте 179 см. Однако с 35 лет начался постепенный набор массы тела, который ускорился после 40 лет, к этому возрасту масса тела составила 85 кг (ИМТ 26,5 кг/м²). После отказа от курения в 42 года произошел резкий подъем массы тела – на 30 кг за 2 года, и к 44 годам масса тела достигла 115 кг (ИМТ 35,9).

Первое обращение в клинику Hadassah Medical состоялось в ноябре 2022 г., когда масса тела составляла 121,2 кг, что послужило основанием для выставления диагноза «ожирение 2-й степени». Тогда же была начата терапия лираглутидом, которая продолжалась 3 мес с положительным эффектом, но была преждевременно завершена на фоне новой коронавирусной инфекции.

Следующее обращение к эндокринологу состоялось в январе 2024 г., когда на основании жалоб и анамнеза было принято решение о лапароскопической продольной резекции желудка. Послеоперационный период проходил без осложнений. За следующие 2 мес, к марту 2024 г., масса тела снизилась со 125 до 102,5 кг. В ходе дальнейшей динамики к июню 2024 г. масса тела составляла уже 89 кг (ИМТ 27,8 кг/м²), что позволило снять диагноз ожирения.

В ходе снижения массы тела пациентка регулярно сдавала анализы крови и проходила check-up программы, что позволило отслеживать изменения параметров, необходимых для определения биологического возраста (рис. 5).

В процессе снижения массы тела, определяемого по ИМТ, у пациентки наблюдался рост Δ возраста, свидетельствующий о снижении биологического возраста относительно хронологического.

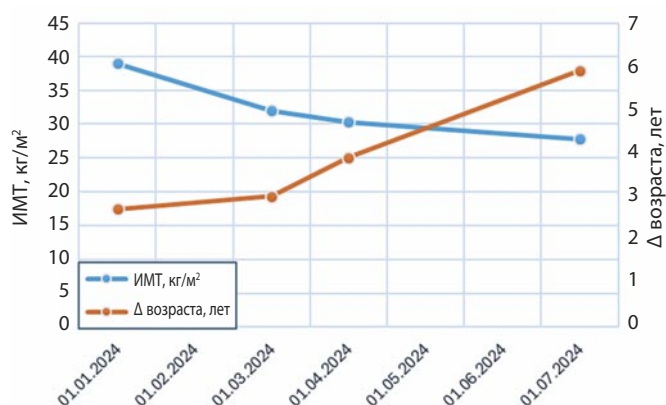
Клинический случай №2

Пол: мужской.

Возраст: 55–56 лет.

Рис. 5. Клинический случай № 1. Динамика изменения Δ возраста (лет) и ИМТ (кг/м²).

Fig. 5. Dynamic changes in age Δ (years) and BMI (kg/m²), clinical case No. 1.



Вредные привычки: курение (индекс курильщика 3,75); употребление алкоголя несколько раз в неделю (виски, красное вино).

Основное заболевание – ожирение 2-й степени.

Сопутствующие заболевания: дислипидемия, инсулинорезистентность, НАЖБП, хронический поверхностный гастрит (анализ на *H. pylori* отрицательный).

Анамнез заболевания. Масса тела пациента в молодости (18–20 лет) составляла 67 кг и долгое время оставалась стабильной. Значительная прибавка массы тела началась с 49 лет, на фоне значительного снижения физической активности после аварии, она увеличилась с 90 до 115 кг.

В 2020 г. было начато лечение препаратом лираглутида в дозе 3,0 мг, на фоне которого за год удалось добиться положительной динамики в виде похудения на 12 кг.

Однако в последующие годы пациент не придерживался принципов рационального питания, а уровень физической активности оставался низким, что привело к повторному набору массы тела.

В июле 2023 г. масса тела составил 119 кг. В связи с этим была назначена терапия препаратом семаглутида в дозе 0,25 мг в течение 4 нед, затем 0,5 мг в течение 4 нед, далее – 1,0 мг. С апреля 2024 г. доза семаглутида увеличена до 1,5 мг. Пациент удовлетворительно переносил лечение данным препаратом, побочные эффекты отсутствовали. На фоне лечения удалось снизить массу тела на 24 кг.

В ходе динамического наблюдения в период активного снижения массы тела, с июня по октябрь 2023 г., были собраны необходимые данные об изменении биологического возраста относительно хронологического, которые представлены на рис. 6.

В результате рассмотрения двух клинических случаев было обнаружено значимое увеличение разницы между хронологическим и биологическим возрастом в сторону снижения последнего. Это наглядно демонстрирует, как потеря массы тела у людей с ожирением способствует замедлению биологического старения организма.

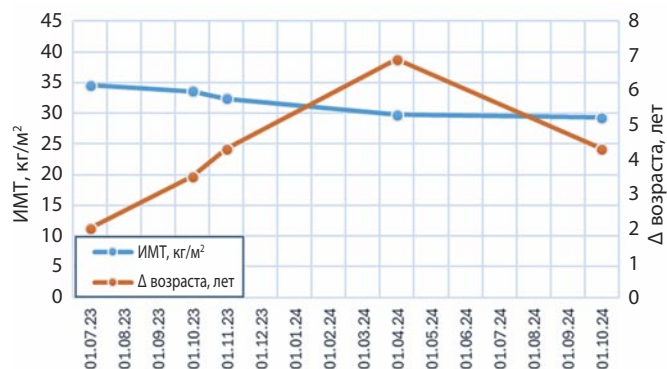
Полученные данные коррелируют с результатами другого исследования, в котором также удалось получить небольшое снижение эпигенетического возраста в группе лиц с ожирением уже за 12 нед похудения. Эпигенетический возраст определялся с использованием трех калькуляторов биологического возраста на основе данных метилирования ДНК [9].

Обсуждение

В настоящем исследовании было проведено изучение связи ожирения 1–2-й степени с биологическим возрастом у лиц среднего возраста в российской популяции. Для оценки биологического возраста использовалась модель PhenoAge, которая показала статистически значимое увеличение биологического возраста у лиц с избыточной массой тела как в абсолютных значениях, так и относительно хронологического возраста в виде показателя Δ возраста. Результаты данного исследова-

Рис. 6. Клинический случай № 2. Динамика изменения Δ возраста (лет) и ИМТ (кг/м²).

Fig. 6. Dynamic changes in age Δ (years) and BMI (kg/m²), clinical case No. 2.



ния показали увеличение риска смертности среди пациентов с ожирением в течение 10 лет по сравнению с контрольной группой. При раздельном гендерном анализе разница между хронологическим и биологическим возрастом оказалась больше у мужчин. Кроме того, была выявлена значимая обратная корреляция Δ возраста с инсулином, индексом НОМА и ИМТ, т.е. показано влияние данных показателей на ускорение темпа старения. Исследование имеет важное значение для определения биологического возраста в российской популяции и установления его взаимосвязей с различными факторами.

Полученные нами данные о негативном влиянии ожирения на скорость старения подтверждаются результатами других исследований. Так, в исследовании, включавшем 183 жителя Финляндии в возрасте 40–49 лет, также была выявлена значимая обратная корреляция между ИМТ и Δ возраста, представляющей разницу между хронологическим и биологическим возрастом ($r = -0,281$; $p = 0,0001$). Несмотря на использование отличной модели калькулятора биологического возраста и увеличенный размер выборки, данное исследование также указывает на ускорение старения у лиц среднего возраста на фоне ожирения [11]. Также в данном исследовании приняли участие молодые (15–24 лет) и пожилые (90 лет) добровольцы. Интересно, что при определении биологического возраста у пожилых Δ возраста была значительно выше ($13,71 \pm 6,17$), чем у участников среднего ($0,6 \pm 3,70$) и молодого ($1,74 \pm 2,96$) возраста. Эти данные могут свидетельствовать о наиболее оптимальном применении калькуляторов биологического возраста до пожилого возраста для получения более точных значений.

В другом исследовании была показана не только корреляция, но и значимая причинно-следственная связь между ИМТ и ускоренным темпом старения по модели PhenoAge (отношение шансов 1,682; 95% ДИ 1,290–2,192, $p = 1,22 \times 10^{-4}$). Анализ проводился на данных крупных европейских датасетов с использованием метода обратного взвешивания по дисперсии. При этом наибольшая зависимость была выявлена между обхватом талии, скорректированным на ИМТ, и увеличением

PhenoAge (отношение шансов 2,099; 95% ДИ 1,248–3,531; $p = 0,005$). Также, несмотря на то что исследование проводилось с использованием нескольких моделей определения биологического возраста, PhenoAge показала наибольшую чувствительность к метаболическим нарушениям за счет использования клинических маркеров, что подтверждает необходимость грамотного подбора калькулятора биологического возраста в зависимости от статуса пациента [4]. Любопытно, что у лиц с ожирением происходит метилирование генов, задействованных в липидном обмене (*ABCG1*, *SREBF1* и *NOD2*), что может объяснять дисрегуляцию данной области метаболизма [8].

В альтернативных работах биологический возраст оценивался с использованием эпигенетического калькулятора Хорвата на образцах печени ($n=141$), крови ($n=274$), жировой ткани ($n=726$) и скелетных мышц ($n=74$), полученных от 1215 людей. В результате было выявлено, что биологический возраст печени увеличивается на 3,3 года при повышении ИМТ на каждые 10 кг/м^2 . Однако при анализе образцов крови связь биологического возраста с ИМТ была выявлена только для одного из трех использованных датасетов ($r=0,26$; $p=0,012$) [12]. Полученные результаты могут быть обусловлены более низкой чувствительностью данного калькулятора при анализе образцов тканей с метаболическими нарушениями. Кроме того, свою роль могла сыграть и более высокая уязвимость клеток печени к повреждающему действию ожирения по сравнению с клетками кровеносной системы. Так, и в нашем исследовании у лиц с ожирением были получены значительно более высокие значения АЛТ, косвенно свидетельствующие о повреждении печени.

Таким образом, результаты нашего исследования коррелируют с результатами других исследований, что подтверждает их значимость. Однако полученные в ходе работы показатели биологического возраста оказались в большинстве случаев ниже хронологического, что в меньшей степени отмечено в других исследованиях. Вероятно, это связано с тем, что нами использовался единственный доступный калькулятор биологического возраста, который был создан на основе данных другой популяции. Известно, что калькуляторы, построенные на распространенных в клинической практике параметрах общего и биохимического анализа крови, обладают сниженной чувствительностью при использовании на популяции, отличной от той, на которой формировали «референсные значения» [13]. Это обуславливает необходимость адаптации калькуляторов перед использованием на иных популяционных группах. В связи с этим нами предлагается использование не абсолютных, а относительных значений биологического возраста (Δ возраста) для оценки рисков смертности в течение 10 лет между группами.

В дополнение к этому в нашем исследовании при раздельном гендерном анализе связь ожирения с увеличением биологического возраста в большей степени проявилась у мужчин. Наши данные соотносятся и с ре-

зультатами другого исследования, где была показана прямая корреляция ИМТ и биологического возраста, обладающая большей силой у мужчин (стандартизованный коэффициент $\beta=0,35$; $p<0,001$) по сравнению с женщинами ($\beta=0,13$; $p=0,002$). Данное исследование проводилось у 290 добровольцев (средний возраст – 27,39 года) при использовании аналогичной модели PhenoAge [6]. Полученные гендерные различия могут быть обусловлены превалированием разных типов ожирения у полов. Так, у мужчин преобладает абдоминальное ожирение, которое в большей степени ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, дислипидемии, сахарного диабета, а также с более высокой смертностью [1]. В то же время у женщин чаще встречается подкожное отложение жировой ткани, которое имеет менее выраженные негативные последствия для здоровья [14].

Помимо этого, более сильная корреляция ИМТ с увеличением биологического возраста у мужчин может быть связана с ускоренными темпами старения у последних. Исследование Грегори Ханума, создателя одних из первых эпигенетических часов, показало, что метилирование сайтов ДНК, ассоциированное со старением, у мужчин происходит примерно на 4% быстрее, чем у женщин [15]. Таким образом, повышение ИМТ обладает более негативным эффектом для мужчин, обуславливая тем самым необходимость более пристального внимания к теме мужского ожирения.

До сих пор остается актуальным вопрос о механизмах влияния излишнего количества жировой ткани на ускорение старения организма. Центральная теория на современном этапе заключается в воспалительной природе ожирения (инфламэйджинге) [16]. Данная гипотеза коррелирует с результатами исследований, выявляющими более высокие уровни провоспалительных факторов у пациентов с ожирением [3], что относится и к нашему исследованию. При этом провоспалительный фон, в частности обусловленный высокими значениями СРБ, напрямую коррелирует с увеличением биологического возраста по данным метилирования ДНК ($r=0,18$; $p=5 \times 10^{-22}$) [6]. Также, по данным некоторых исследований, подобная массовая активация иммунных клеток и яркая манифестация инфламэйджинга в жировой ткани проявляются именно в среднем возрасте [7].

Изменения в жировой ткани, ведущие к воспалению, могут заключаться в следующем.

Увеличение жировой ткани при ожирении осуществляется за счет гипертрофии и затем гиперплазии адипоцитов, что приводит к их гибели из-за дефицита кислорода [17, 18]. В результате высвобождаются свободные жирные кислоты, активные формы кислорода, провоспалительные цитокины и другие факторы воспаления, среди которых интерлейкин- 1β (IL- 1β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF- α), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и СРБ [16, 17].

Иммунные клетки, приходящие на место воспаления, в большей степени представлены моноцитами, которые затем дифференцируются в преимущественно провос-

палительные М1-макрофаги [18]. Эти макрофаги окружают мертвые адипоциты, формируя короноподобные структуры (crown-like structure) для удаления клеточного детрита [17]. При этом часть рекрутированных моноцитов формируют отдельную группу, которая участвует в метаболизме липидов и предположительно смягчает негативные аспекты ожирения (lipid-associated macrophages, LAMs) [19].

В то же время эктопическое отложение жировых капель, сопутствующее ожирению, в таких органах, как поджелудочная железа, печень, скелетные мышцы и кровеносные сосуды, также приводит к повышению экспрессии провоспалительных медиаторов, дифференциации моноцитов в макрофаги и увеличению количества М1-макрофагов на системном уровне [18].

Несмотря на защитную природу воспаления, заложенную в данном процессе, рекрутированные макрофаги играют важную роль в нарушении сигнального пути инсулина и развитии инсулинорезистентности, ассоциированной с ожирением [17, 19]. Провоспалительные факторы, продуцируемые макрофагами, оказывают системное и паракринное действие на целевые клетки, нарушая в них внутриклеточные каскады инсулина. Так, TNF- α способствует ингибирующему фосфорилированию белков субстратов инсулинового рецептора (IRS), повышает синтез церамидов и ингибирует экспрессию рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR γ). Нормальные уровни PPAR γ критически важны для поддержания чувствительности тканей к инсулину, в то время как церамиды, ингибируя фосфорилирование киназы АКТ, блокируют действие инсулина [17]. Другими интерлейкинами, задействованными в нарушении чувствительности к инсулину, считаются IL-1 β и IL-6, которые в достаточных количествах высвобождаются из жировой ткани при ожирении.

При этом инсулинорезистентность дополнительно усугубляет воспалительное состояние организма из-за дефицита противовоспалительного и вазодилатирующего эффекта инсулина [18]. Негативное влияние инсулинорезистентности на организм согласуется с данными нашего исследования, в котором было выявлено, что повышение уровня инсулина и индекса НОМА сопровождается увеличением биологического возраста относительно хронологического. Также в оригинальном исследовании по созданию PhenoAge была показана прямая связь инсулина с биологическим возрастом ($r=0,15$; $p=2 \times 10^{-20}$) [6].

Возраст-ассоциированное воспаление, усугубляемое ожирением, является критическим предиктором заболеваемости и смертности, что было продемонстрировано как на животных моделях, так и у людей [16]. Хроническое воспаление приводит к развитию сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний, саркопении, старческой хрупкости, НАЖБП и сахарного диабета [16, 19]. Таким образом, ожирение ускоряет процессы старения как напрямую, так и через опосредованное влияние на развитие сопутствующих

патологических состояний, снижая качество и продолжительность жизни.

Таким образом, использование калькуляторов биологического возраста имеет большую ценность в оценке темпа старения организма и влияния на него различных факторов. Однако для получения наилучших результатов следует учитывать и индивидуальные особенности старения. Несмотря на системное влияние различных факторов, в том числе инфламэйджинга, клетки одного организма гетерогенны в своей способности справляться со стрессовыми факторами. Это обуславливает различную скорость старения органов внутри одного организма. В связи с этим выделяют фенотипы старения (ageotypes), которые отражают повышенную предрасположенность человека к развитию возраст-ассоциированных заболеваний соответствующей системы органов. Выделяются фенотипы, характеризующиеся поражением иммунной, метаболической, сердечно-сосудистой систем, а также печеночной и почечной дисрегуляцией и т.д. [7]. Немаловажен и тот факт, что некоторые люди могут быть склонны к ускоренному старению лишь по одному фенотипу и развитию лишь одной группы заболеваний (например, сердечно-сосудистых). В то же время другие могут быть предрасположены к мультиорганному старению, что подвергает их здоровью наибольшему риску.

Все это обуславливает необходимость профессионального подбора калькуляторов биологического возраста и последующих геропротекторных интервенций специалистом в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Подобные подходы могут стать особенно эффективными для таргетной профилактики органоспецифичных возрастных заболеваний, что в перспективе может значительно повысить качество и продолжительность жизни.

Заключение

Данное исследование подчеркивает связь ожирения с акселерацией старения и увеличением риска смертности среди данной группы пациентов, а также поднимает вопросы механизмов, лежащих в основе этой связи. Несмотря на сравнительно небольшой размер выборки, были выявлены значимые различия между группами пациентов; большее влияние ожирения на повышение биологического возраста обнаружено у мужчин. Выявлена прямая связь уровня инсулина, индекса НОМА и ИМТ с относительным повышением биологического возраста. Помимо этого, проведен разбор двух клинических случаев, показывающих снижение биологического возраста в ходе похудения у лиц с ожирением. Подводя итоги, можно сделать вывод, что грамотное использование калькуляторов биологического возраста имеет не только академическую, но и практическую значимость в перспективе повышения качества и продолжительности жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res* 2018;123(7):886-904. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806
- World Obesity Federation; Lobstein T, Brinsden H, Neveux M. World obesity atlas 2022. URL: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf
- Dudek A, Zapala B, Kawa I et al. Are patients with severe obesity aging faster? Impact of severe obesity on different aspects of biological age. *Pol Arch Intern Med* 2024;134(10):16842. DOI: 10.20452/pamw.16842
- Li J, Wang W, Yang Z et al. Causal association of obesity with epigenetic aging and telomere length: a bidirectional mendelian randomization study. *Lipids Health Dis* 2024 Mar 12;23(1):78. DOI: 10.1186/s12944-024-02042-y
- You W, Garcia L, Hezam K, Rita Chang HC. Limited role of biological aging in unhealthy aging: A cross-sectional analysis of global life expectancy and disability data. *Arch Gerontol Geriatr* 2025;129:105691. DOI: 10.1016/j.archger.2024.105691
- Levine ME, Lu AT, Quach A et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 2018;10(4):573-91. DOI: 10.18632/aging.101414
- Prattichizzo F, Frigé C, Pellegrini V et al. Organ-specific biological clocks: Ageotyping for personalized anti-aging medicine. *Ageing Res Rev* 2024;96:102253. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102253
- Foster CA, Barker-Kamps M, Goering M et al. Epigenetic age acceleration correlates with BMI in young adults. *Aging (Albany NY)* 2023;15(2):513-23. DOI: 10.18632/aging.204492
- Petersen CL, Christensen BC, Batsis JA. Weight management intervention identifies association of decreased DNA methylation age with improved functional age measures in older adults with obesity. *Clin Epigenetics* 2021 Mar 2;13(1):46. DOI: 10.1186/s13148-021-01031-7
- Калькулятор биологического возраста. Digital Personalized Medicine for Healthy Aging. Университет Лобачевского. Цифровая персонализированная медицина здорового старения. URL: <https://dpm-ageing.unn.ru/age-calculator/> (дата обращения: 15.04.2025). Biological age calculator. Digital Personalized Medicine for Healthy Aging. Lobachevsky University. Digital Personalized Medicine for Healthy Aging. URL: <https://dpm-ageing.unn.ru/age-calculator/> (date of access: 15.04.2025) (in Russian).
- Nevalainen T, Kananen L, Marttila S et al. Obesity accelerates epigenetic aging in middle-aged but not in elderly individuals. *Clin Epigenetics* 2017 Feb 14;9:20. DOI: 10.1186/s13148-016-0301-7
- Horvath S, Erhart W, Brosch M et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(43):15538-43. DOI: 10.1073/pnas.1412759111
- Мельницкая А.А., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н. и др. RUSS-AGE: протокол исследования для создания российских калькуляторов биологического возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;16(4):239-47. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-239-247
- Melnitskaia A.A., Matchekhina L.V., Tkacheva O.N. et al. RUSS-AGE: developed research protocol for the creation of Russian biological age calculators. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;16(4):239-47. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-239-247 (in Russian).
- Ahonen T, Vanhala M, Kautiainen H et al. Sex differences in the association of adiponectin and low-grade inflammation with changes in the body mass index from youth to middle age. *Gend Med* 2012;9(1):1-8. DOI: 10.1016/j.genm.2012.01.002
- Hannum G, Guinney J, Zhao L et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell* 2013;49(2):359-67. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
- Dugan B, Conway J, Duggal NA. Inflammaging as a target for healthy ageing. *Age Ageing* 2023;52(2):afac328. DOI: 10.1093/ageing/afac328
- Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother* 2021;137:111315. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315
- Grosso G, Laudisio D, Frias-Toral E et al. Anti-Inflammatory Nutrients and Obesity-Associated Metabolic-Inflammation: State of the Art and Future Direction. *Nutrients* 2022 Mar 8;14(6):1137. DOI: 10.3390/nu14061137
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022;55(1):31-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.12.013

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Веряскина Арина Евгеньевна – студентка фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», стажер лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: arina.ver.15@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6926-2195; SPIN: 4460-9774

Кривонос Михаил Игоревич – канд. физ.-мат. наук, науч. сотр. НИИ биологии старения ННГУ им. Н.И. Лобачевского. E-mail: krivonosov@itmm.unn.ru; ORCID: 0000-0002-1169-5149; SPIN-код: 8675-5180; Web of Science: AAJ-5810-2020; Scopus ID: 57200324455

Мачехина Любовь Викторовна – канд. мед. наук, зав. лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru; SPIN-код: 6453-5835; Web of science: Y-4534-2019; Scopus ID: 57193319288

Потехина Александра Викторовна – канд. мед. наук, рук. центра компетенций превентивной и предиктивной медицины, Институт превентивной медицины клиники Hadassah Medical Moscow. E-mail: potehina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9290-9884; SPIN-код: 1265-1507; Web of Science: I-1001-2016; Scopus ID: 35115389900

Дэпуй Татьяна Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», дир. Института превентивной медицины клиники Hadassah Medical Moscow. E-mail: depui.tatiana@yandex.ru; SPIN-код: 8576-8289; AuthorID: 870207

Поступила в редакцию: 19.06.2025

Поступила после рецензирования: 30.06.2025

Принята к публикации: 03.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Arina E. Veriaskina – Student, Lomonosov Moscow State University, Trainee, Russian Gerontological Scientific Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: arina.ver.15@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6926-2195; SPIN: 4460-9774

Mikhail I. Krivonosov – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Res. Officer, Institute of Biogerontology, Lobachevsky State University. E-mail: krivonosov@itmm.unn.ru; ORCID: 0000-0002-1169-5149; SPIN: 8675-5180; Web of Science: AAJ-5810-2020; Scopus ID: 57200324455

Lubov V. Machehina – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontological Scientific Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru; SPIN-code: 6453-5835; Web of science: Y-4534-2019; Scopus ID: 57193319288

Alexandra V. Potehina – Cand. Sci. (Med.), Center the Institute of Preventive Medicine, Hadassah Medical Moscow Clinic. E-mail: potehina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9290-9884; SPIN: 1265-1507; Web of Science: I-1001-2016; Scopus ID: 35115389900

Tatiana I. Depui – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Director, Institute of Preventive Medicine, Hadassah Medical Moscow Clinic. E-mail: depui.tatiana@yandex.ru; SPIN: 8576-8289; AuthorID: 870207

Received: 19.06.2025

Revised: 30.06.2025

Accepted: 03.06.2025



Оригинальная статья

Уровень диастолического артериального давления у лиц пожилого и старческого возраста: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гериатрическими синдромами (анализ данных об участниках наблюдательного исследования ЭВКАЛИПТ)

А.Ю. Щедрина[✉], С.Р. Гиляревский, А.А. Арефьева, К.А. Ерусланова, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]shedrina_au@rgnkc.ru

Аннотация

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований позволяют выдвинуть предположение о сохранении преимуществ более выраженного снижения систолического артериального давления (САД) при исходно низком уровне диастолического артериального давления (ДАД). Тем не менее продолжают высказываться опасения по поводу безопасности чрезмерного снижения ДАД при более интенсивных режимах антигипертензивной терапии. В связи с этим представляет интерес выполнение анализа данных об участниках крупного одномоментного наблюдательного исследования ЭВКАЛИПТ, включавшего лиц пожилого и старческого возраста, для оценки связи между уровнем ДАД и вероятностью наличия в анамнезе перенесенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и гериатрических синдромов.

Цель исследования – оценить связь между уровнем ДАД и частотой встречаемости ССЗ и их осложнений, а также выраженностью гериатрических синдромов у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. В эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ в период с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г. было включено 4308 человек в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст 78±8 лет; 30% – мужчины), которые проживали в 11 регионах Российской Федерации. Доля участников с артериальной гипертензией достигала 88,6%, из них уровень САД менее 130 мм рт. ст. отмечался в 69,4% случаев. У всех участников выполняли комплексную гериатрическую оценку, которая включала как анкетирование с помощью специально разработанного опросника, так и объективное обследование. Для целей данного анализа участники исследования были разделены на 6 групп в зависимости от возраста.

Результаты. Число участников, уровень ДАД у которых соответствовал 1, 2, 3 и 4-му квартилю, составляло 1302, 1143, 687 и 1018 человек соответственно. В подгруппе участников, уровень ДАД у которых соответствовал 1-му квартилю (т.е. более низкому ДАД), было больше мужчин, а также отмечался более низкий уровень САД и большее число лиц с диагностированным ССЗ, сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и хронической болезнью почек по сравнению с участниками, уровень ДАД которых соответствовал 2, 3 или 4-му квартилю.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой связи между низким уровнем ДАД и встречаемостью осложнений ССЗ, а также такими заболеваниями, как хроническая почечная недостаточность, анемия и СД2. В подгруппе лиц с наиболее низким уровнем ДАД чаще выявляются старческая астения, зависимость от посторонней помощи, когнитивные нарушения, мальнутриция, недержание мочи, болевой синдром и падения. Однако связь между наличием указанных ССЗ или их осложнений была более сильной для возраста, чем для определенного уровня ДАД.

Ключевые слова: диастолическое артериальное давление, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, гериатрические синдромы, старческая астения.

Для цитирования: Щедрина А.Ю., Гиляревский С.Р., Арефьева А.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Уровень диастолического артериального давления у лиц пожилого и старческого возраста: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гериатрическими синдромами (анализ данных об участниках наблюдательного исследования ЭВКАЛИПТ). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 73–80. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00696

Original Article

The characteristics of diastolic blood pressure depending on age and its associations with cardiovascular diseases and geriatric syndromes in patients over 65 years old: data from observation EVKALIPT study

Anna Yu. Shchedrina[✉], Sergey R. Gilyarevsky, Arina A. Arefieva, Ksenia A. Eruslanova, Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]shedrina_au@rgnkc.ru

Abstract

The results of major randomized clinical trials suggest the potential benefits of a more pronounced reduction in systolic blood pressure (SBP) at initially low levels of diastolic blood pressure (DBP). However, concerns persist regarding the safety of excessive DBP reduction in isolated systolic

hypertension (ISH). In this regard, it is of interest to analyze data from participants of the large cross-sectional observational EUCALYPT study, which included elderly individuals, to assess the relationship between DBP levels and the likelihood of a history of cardiovascular disease (CVD) complications and geriatric syndromes.

Aim. The study aimed to evaluate the relationship between DBP levels and the prevalence of CVD and its complications, as well as the severity of geriatric syndromes in elderly individuals.

Materials and methods. The epidemiological EUCALYPT study included 4,308 individuals aged 65 to 107 years (mean age 78 ± 8 years; 30% men) from 11 regions of the Russian Federation between April 2018 and October 2019. The prevalence of hypertension among participants was 88.6%, with SBP levels below 130 mmHg observed in 69.4% of cases. All participants underwent a comprehensive geriatric assessment, which included both a specially developed questionnaire and physical examination. For this analysis, participants were divided into six age groups.

Results. The number of participants with DBP levels corresponding to the 1st, 2nd, 3rd, and 4th quartiles was 1,302, 1,143, 687, and 1,018 individuals, respectively. In the subgroup of participants with DBP levels in the 1st quartile (i.e., lower DBP), there were more men, lower SBP levels, and a higher prevalence of diagnosed CVD, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and chronic kidney disease compared to participants with DBP levels in the 2nd, 3rd, or 4th quartiles.

Conclusions. The results indicate a statistically significant association between low DBP levels and the prevalence of CVD complications, as well as conditions such as chronic kidney failure, anemia, and T2DM. In the subgroup with the lowest DBP levels, geriatric issues such as frailty, dependence on external assistance, cognitive impairment, malnutrition, urinary incontinence, pain, and falls were more frequently observed. However, the relationship between these CVD complications or their severity was more strongly associated with age than with specific DBP levels.

Keywords: diastolic blood pressure, cardiovascular disease complications, geriatric syndromes, frailty.

For citation: Shchedrina A.Yu., Gilyarevskiy S.R., Eruslanova K.A., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. The characteristics of diastolic blood pressure depending on age and its associations with cardiovascular diseases and geriatric syndromes in patients over 65 years old: data from observation EVKALIPT study. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 73–80 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00696

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее распространенным фактором риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у лиц пожилого и старческого возраста, а также существенно влияет на ограниченные ресурсы здравоохранения большинства стран мира [1–3]. В связи с этим в течение последнего десятилетия были предприняты попытки определить оптимальный целевой уровень артериального давления (АД) при лечении АГ. Первым крупным рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ) по оценке эффективности более интенсивных режимов антигипертензивной терапии по сравнению со стандартным режимом терапии было исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [4]. Результаты исследования свидетельствовали о снижении риска развития осложнений ССЗ, включая смерть от осложнений ССЗ, при более интенсивных режимах антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня систолического артериального давления (САД) <120 мм рт. ст. по сравнению со стандартным режимом терапии с достижением целевого САД <140 мм рт. ст. Следует отметить, что в подгруппе пациентов 75 лет и старше ($n=2636$) также статистически значимо снижался риск развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель [5]. Более того, выраженность положительного влияния более интенсивных режимов антигипертензивной терапии по сравнению со стандартным режимом терапии была больше, чем в целом в когорте участников РКИ SPRINT (отношение рисков для основного показателя в группе лиц 75 лет и старше и в целом в когорте участников составляло 0,66 и 0,75 соответственно). Такая же тенденция отмечалась и для показателя смертности от осложнений ССЗ. Преимущества снижения САД до целевого уровня <120 мм рт. ст. были подтверждены в трех крупных РКИ, выполненных в Китае: BROAD (Blood Pressure Control Target in Diabetes), включавшем пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [6], STEP (Strategy of Blood Pressure Intervention in the

Elderly Hypertensive Patients) [4] и ESPRIT (Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering Treatment in Reducing Risk of Vascular Events) [7], в которые были включены лица пожилого возраста, у многих из которых были признаки старческой астении.

В соответствии с российскими рекомендациями по тактике лечения пациентов с АГ для всех пациентов независимо от возраста считается обоснованным достижение целевого АД $<140/90$ мм рт. ст., а при хорошей переносимости $<130/80$ мм рт. ст. [8]. В то же время, по мнению авторов нового варианта европейских рекомендаций по лечению повышенного АД, целевой уровень САД должен быть практически универсальным и находиться в диапазоне 120–129 мм рт. ст. при оптимальном уровне 120 мм рт. ст. Лишь при невозможности достижения такого целевого уровня АД считается обоснованным снижение САД до минимально переносимого уровня (предпочтительно <140 мм рт. ст.). Возможность повышения целевого уровня рассматривается в случае плохой переносимости более низких целевых уровней АД либо при наличии ортостатической гипотонии или старческой астении и у лиц в возрасте 85 лет и старше [9]. Впрочем, рекомендации для такого повышения целевого уровня АД соответствуют лишь II классу рекомендаций. Более того, опубликованные в 2025 г. результаты наблюдательного исследования, включавшего пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше, которые принимали антигипертензивные препараты, при наблюдении в среднем в течение 6,7 года свидетельствовали о наименьшем риске смерти от осложнений ССЗ при САД в диапазоне от 97,8 до 130,8 мм рт. ст. в отсутствие данных о J-образной зависимости между уровнем САД и смертностью [10].

Несмотря на то что результаты анализа данных об участниках крупных РКИ по оценке эффективности более интенсивных режимов антигипертензивной терапии (SPRINT и STEP) позволяют выдвинуть предположение о сохранении преимуществ более выраженного снижения САД при исходно низком диастолическом артериальном давлении (ДАД), продолжают высказы-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики участников в зависимости от уровня ДАД, соответствующего определенному квартилю

Table 1. Clinical and demographic characteristics of participants depending on the DBP value corresponding to a certain quartile

Характеристика	Квартиль 1 (n=1302)	Квартиль 2 (n=1143)	Квартиль 3 (n=687)	Квартиль 4 (n=1018)	p для тенденции
Возраст, годы	79,5±8,4	78,4±8,4	77,7±8,3	77,1±8,1	<0,001
Женщины, n (%)	889 (30,5)	790 (27,1)	485 (16,6)	753 (25,8)	0,002
Мужчины, n (%)	413 (33,5)	353 (28,6)	202 (16,4)	265 (21,5)	0,019
Масса тела, кг	79,57±8,4	78,4±8,4	77,7±8,3	77,1±8,1	<0,001
ИМТ, кг/м ²	26,9±4,8	27,8±4,5	28,4±4,8	28,9±5,4	<0,001
Исходный уровень АД, мм рт. ст.:					
САД	125,9±14,1	133,2±12,1	139,4±12,3	149,9±15,6	<0,001
ПАД	56,2±13,1	53,9±12,2	56,0±12,3	57,4±13,6	0,002
ЧСС	70,5±8,6	72,2±7,6	73,5±8,2	75,3±8,7	<0,001
Наличие в анамнезе определенных заболеваний, n (%):					
ИБС (стенокардия)	738 (33,2)	591 (26,6)	373 (16,8)	523 (23,5)	0,03
ФП	209 (33,6)	152 (24,4)	124 (19,9)	137 (22,0)	0,016
ОНМК	205 (33,0)	127 (20,5)	115 (18,5)	174 (28)	<0,001
ХСН	819 (33,7)	651 (26,8)	407 (16,8)	551 (22,7)	<0,001
декомпенсация ХСН	411 (35,8)	293 (25,5)	178 (15,5)	267 (23,2)	0,003
ХБП	43 (46,7)	16 (17,4)	12 (13,0)	21 (22,8)	0,012
анемия	388 (39,1)	233 (23,5)	156 (15,7)	216 (21,8)	
СД2	87 (29,1)	58 (19,4)	58 (19,4)	96 (32,1)	0,001
атеросклероз брахиоцефальных артерий	233 (34,1)	173 (25,3)	126 (18,4)	151 (22,1)	0,07
атеросклероз сосудов нижних конечностей	131 (28,5)	123 (26,7)	90 (19,6)	116 (25,2)	0,2

Примечание. Данные представлены как M±SD, если не указано иное. Квартиль 1 – ДАД ≤75 мм рт. ст.; квартиль 2 – ДАД >75, но ≤80 мм рт. ст.; квартиль 3 – ДАД >80, но ≤85 мм рт. ст.; квартиль 4 – ДАД >85 мм рт. ст. (здесь и в табл. 3). ПАД – пульсовое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий.

ваться опасения по поводу безопасности чрезмерного снижения ДАД при более интенсивных режимах антигипертензивной терапии [11].

В связи с этим представляет интерес выполнение анализа данных об участниках крупного наблюдательного исследования ЭВКАЛИПТ, включавшего лиц пожилого и старческого возраста, для оценки связи между уровнем ДАД и вероятностью наличия в анамнезе перенесенных осложнений ССЗ и гериатрических синдромов.

Цель исследования – оценить связь между уровнем ДАД и частотой встречаемости ССЗ и их осложнений, а также выраженностью гериатрических синдромов у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ в период с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г. было включено 4308 человек в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст 78±8 лет; 30% – мужчины), которые проживали в 11 регионах Российской Федерации (республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия; Воронеж и Воронежская область; Москва; Саратов; Санкт-Петербург и Ленинградская область; Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области). Доля участников с АГ достигала 88,6%, среди них уровень САД <130 мм рт. ст. отмечался в 69,4% случаев. Данные об уровне АД и

частоте сердечных сокращений (ЧСС) в таких возрастных группах представлены в табл. 1.

У всех участников выполняли комплексную гериатрическую оценку (КГО), которая включала как анкетирование с помощью специально разработанного опросника, так и объективное обследование. Такое обследование выполняли врач-гериатр и гериатрическая медицинская сестра по месту нахождения или проживания пациента (в стационаре, поликлинике, интернате / доме престарелых или на дому).

Для целей данного анализа участники исследования были разделены на шесть групп в зависимости от возраста: 65–69 лет, 70–74 года, 75–79 лет, 80–84 года, 85–89 лет, 90–107 лет. В ходе выполнения данного анализа использовали результаты оценки с помощью опросников «Хронические неинфекционные заболевания», «Падения и риск падений», «Хроническая боль», а также такие стандартизованные шкалы, как скрининговая шкала «Возраст не помеха», шкала базовой повседневной активности (индекс Бартел), шкала инструментальной функциональной активности Лоутона, скрининговая часть краткой шкалы оценки питания MNA (Mini Nutritional Assessment), визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и в течение предшествующих 7 дней.

Таблица 2. Уровни САД, ДАД и ПАД у пациентов разных возрастных групп в зависимости от пола (n=4308), M±SD
 Table 2. Systolic, diastolic and pulse BP in patients of different age groups depending of gender (n=4308), M±SD

Показатель	Всего (n=4165)	Группа						p для тенденции
		65–69 лет (n=843)	70–74 года (n=682)	75–79 лет (n=769)	80–84 года (n=690)	85–89 лет (n=750)	90–107 лет (n=431)	
САД исходное	136,0±16,5	135,9±16,8	136,9±16,3	136,3±15,6	135,4±16,2	136,4±16,4	134,8±17,9	0,23
ДАД исходное	80,2±9,5	81,8±9,5	81,3±9,5	80,9±9,0	79,1±9,2	78,9±9,1	77,7±10,5	0,0001
ПАД исходное	55,8±12,9	54,0±12,6	55,6±12,3	55,4±12,0	56,2±12,8	57,4±13,7	57,1±14,4	0,0001
ЧСС исходное	72,6±8,5	72,8±8,3	72,2±8,1	73,0±8,6	73,0±9,4	72,4±8,2	72,0±8,5	0,16
САД лежа	134,7±16,5	134,0±16,9	134,5±16,2	135,3±15,7	134,4±16,4	135,2±16,4	134,9±18,1	0,19
ДАД лежа	78,9±9,6	80,4±9,3	79,5±9,7	79,8±9,7	77,7±9,3	77,8±10,0	77,7±10,2	0,0001
ЧСС лежа	71,5±8,5	71,6±8,7	70,9±8,0	71,8±8,3	71,5±9,0	71,8±8,8	71,4±8,7	0,26
САД 1 мин	135,7±17,4	135,6±17,5	136,0±16,9	135,4±17,1	135,3±17,1	136,2±17,9	135,2±18,1	0,46
ДАД 1 мин	80,7±9,8	82,3±9,4	82,0±9,6	81,1±9,7	79,4±9,9	79,6±9,9	78,9±10,4	0,0001
ЧСС 1 мин	75,3±9,1	75,3±8,7	74,8±8,8	75,8±9,1	75,3±9,7	75,4±9,3	75,4±9,2	0,7
САД 3 мин	135,9±16,4	135,1±17,3	136,0±15,7	135,8±15,4	135,7±15,7	136,9±16,5	135,7±18,0	0,2
ДАД 3 мин	80,4±9,3	81,8±9,2	81,5±9,3	80,8±8,9	79,4±9,2	79,7±9,1	78,4±10,3	0,0001
ЧСС 3 мин	74,1±9,0	74,0±8,8	73,4±9,4	74,5±9,0	74,2±8,9	74,5±9,0	74,1±9,3	0,19

Объективное обследование включало: 1) краткую батарею тестов физического функционирования; 2) динамометрию; 3) измерение скорости ходьбы; 4) тест Мини-ког; 5) измерение роста и массы тела, расчет ИМТ; 6) измерение АД и ЧСС; 7) ортостатическую пробу. Все используемые тесты, шкалы подробно описаны в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [12, 13]. Подробный протокол исследования ЭВКАЛИПТ и исходные характеристики участников описаны в статьях, опубликованных ранее [14, 15].

При проведении ортостатической пробы измеряли АД в положении лежа, а также через 1 и 3 мин после перехода из положения лежа в положение стоя. Ортостатическую артериальную гипотонию диагностировали при снижении САД на 20 мм рт. ст. и более и/или ДАД на 10 мм рт. ст. и более. Кроме того, оценивали наличие таких гериатрических синдромов, как синдром старческой астении, депрессия, мальнутриция, когнитивные нарушения, базовая зависимость в повседневной жизни, инструментальная зависимость в повседневной жизни, падения (в течение предшествующего года), дефицит зрения, дефицит слуха, сенсорный дефицит (любой), хронический болевой синдром и наличие пролежней.

Статистический анализ. Анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Соответствие вида распределения количественных переменных нормальному (гауссову) распределению анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данных результаты представлены как M±SD, где M – среднее, SD – стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального, – как медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Качественные порядковые переменные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили]. При проведении анализа

подстановку пропущенных данных не выполняли. Для сравнений между группами использовали критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, χ^2 Пирсона и двусторонний точный тест Фишера (в случае если предполагаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5). Связь между переменными оценивали с помощью бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

Сравнение базовых характеристик и показателей КГО проводили в зависимости от квартилей исходного ДАД с помощью однофакторного дисперсионного анализа для данных, имеющих нормальное распределение, расчета критерия суммы рангов Краскела–Уоллиса для данных, распределение которых отличалось от нормального, и критерия χ^2 Пирсона для анализа качественных показателей.

Результаты

В табл. 1 представлены клинические и демографические характеристики участников исследования в зависимости от уровня ДАД, соответствующего определенному квартилю. Число участников, уровень ДАД которых соответствовал 1, 2, 3 и 4-му квартилю, составляло 1302, 1143, 687 и 1018 человек соответственно. В подгруппе участников, уровень ДАД которых соответствовал 1-му квартилю (т.е. более низкому ДАД), было больше мужчин, а также отмечался более низкий уровень САД и большее число лиц с диагностированным ССЗ, СД2 и ХБП по сравнению с участниками, уровень ДАД которых соответствовал 2, 3 или 4-му квартилю.

Данные, полученные при анализе уровней ДАД, свидетельствовали об отчетливой тенденции к его снижению с увеличением возраста участников. Такая закономерность сохранялась как в положении лежа, так и по

Таблица 3. Результаты КГО в зависимости от квартиля, соответствующего определенному уровню ДАД, n (%)
 Table 3. Results of comprehensive geriatric assessment depending on the quartile corresponding to certain DBP values, n (%)

Характеристика	Квартиль 1 (n=1302)	Квартиль 2 (n=1143)	Квартиль 3 (n=687)	Квартиль 4 (n=1018)	p для тенденции
Старческая астения	786 (30,2)	691 (26,6)	445 (17,1)	679 (26,1)	<0,001
Зависимость	810 (31,8)	663 (26,0)	416 (16,3)	659 (25,9)	0,012
Когнитивные нарушения	665 (31,6)	590 (28,0)	354 (16,8)	496 (23,6)	0,7
Деменция	432 (32,6)	364 (27,5)	228 (17,2)	300 (22,7)	0,25
Мальнотриция	95 (38,9)	42 (17,2)	65 (26,6)	65 (26,6)	0,002
Недержание мочи	571 (30,3)	488 (25,9)	316 (16,7)	512 (27,1)	0,002
Боль	1096 (30,3)	975 (26,9)	612 (16,9)	937 (25,9)	<0,001
Падения	382 (30,2)	314 (24,8)	213 (16,9)	355 (28,1)	0,002
Ортостатическая артериальная гипотония	122 (39,2)	62 (19,9)	55 (17,7)	72 (23,2)	0,005

данным измерения АД через 1 и 3 мин пребывания в положении стоя ($p=0,0001$ для тенденции для всех показателей). Соответственно, с увеличением возраста увеличивался уровень пульсового давления. Однако в целом не было отмечено различий в динамике уровня САД между участниками, относящимися к разным возрастным группам (табл. 2).

В подгруппе участников с ДАД ≤ 75 мм рт. ст. доля пациентов с ИБС, ОНМК в анамнезе, ХСН, ХБП и СД2 составляла 33,2; 33,0; 33,7; 46,7 и 29,1% соответственно. Кроме того, в указанной подгруппе с менее высоким ДАД существенно чаще выявлялась ортостатическая артериальная гипотония (у 39,2% участников; см. табл. 1).

Следует отметить, что при проведении ортостатической пробы в целом отмечалась тенденция к повышению, а не снижению ДАД во всех возрастных группах. Такая тенденция достигала уровня статистической значимости при измерении ДАД как через 1 мин, так и через 3 мин пребывания в положении стоя ($p<0,01$ во всех возрастных группах, кроме группы старше 90 лет; см. табл. 2).

Результаты оценки связи между уровнем ДАД и данными КГО. В табл. 3 представлены результаты КГО в зависимости от квартиля, соответствующего определенному уровню ДАД. В ходе выполнения анализа данных о результатах КГО было установлено, что в подгруппе участников с уровнем ДАД, соответствующим нижнему квартилю, были менее благоприятные показатели КГО. Частота выявления старческой астении, зависимости от посторонней помощи, когнитивных нарушений, мальнотриции, недержания мочи, болевого синдрома и падений достигала у них 30,2; 31,8; 31,6; 38,9; 30,3; 30,3 и 30,2% соответственно.

В подгруппе ДАД, соответствующей нижнему квартилю, по данным оценки по шкале «Возраст не помеха», было наибольшее число лиц с травмами в течение года; с трудностями при ходьбе до 100 м; снижением массы тела на 5 кг и более в течение предшествую-

щих 6 мес; недержанием мочи; нарушением памяти, понимания, ориентации и способности планировать (32,6; 31,0; 37,1; 31,1 и 32,2% соответственно). По результатам оценки с помощью шкалы инструментальной активности Лоутон, в подгруппе с наиболее низким уровнем ДАД было также наибольшее число лиц, зависящих от посторонней помощи. В этой подгруппе отмечалось также наибольшее число лиц с дефицитом зрения, инвалидностью и вынужденных использовать вспомогательные средства (37,3; 31,5 и 31,9% соответственно).

Для ответа на вопрос об относительном влиянии возраста и уровня ДАД на оцениваемые показатели КГО выполнен анализ для оценки силы связи между возрастом и показателями КГО, а также уровнем ДАД и показателями КГО. Результаты анализа свидетельствовали о более сильной и статистически значимой связи между возрастом и показателями КГО по сравнению со связями между уровнем ДАД и показателями КГО. Так, была отмечена прямая и высоко статистически значимая связь между возрастом и оценкой по шкалам SPPB ($r=0,4$), «Возраст не помеха» ($r=0,4$); Мини-ког ($r=-0,4$); GDS ($r=0,3$); Лоутон ($r=-0,45$) и MNA ($r=-0,3$); для всех связей $p<0,0001$.

Сила связи между уровнем ДАД и оценкой по шкале SPPB была статистически значимой ($r=-0,03$; $p=0,02$), но существенно менее выраженной по сравнению с силой связи между возрастом и оценкой по шкале SPPB, но высоко значимая статистическая связь отмечалась только с оценкой Мини-ког ($r=0,05$; $p=0,001$) и ВАШ ($r=0,05$, $p<0,001$; см. табл. 3).

В то же время не было выявлено статистически значимой связи между уровнем ДАД и числом баллов по шкалам Бартел, «Возраст не помеха», Лоутон, MNA, GDS.

Результаты линейного регрессионного анализа, выполненного с учетом ДАД, свидетельствовали о том, что с увеличением возраста на 1 год оценка по шкале «Возраст не помеха» увеличивалась на 0,08 балла

($p < 0,0001$) и снижалось по шкалам Бартел, Лоутон, MNA, Мини-ког и SPPB на 0,79; 0,117; 0,071; 0,079 и 1,73 балла соответственно ($p < 0,0001$ для всех показателей).

Результаты линейного регрессионного анализа, выполненного с учетом возраста, свидетельствовали о том, что при повышении ДАД на каждый 1 мм рт. ст. оценка по шкале «Возраст не помеха» увеличивается на 0,06 балла ($p = 0,038$), по шкале Бартел уменьшается на 0,06 ($p = 0,025$), по шкале Лоутон уменьшается на 0,011 балла ($p < 0,0001$) и по шкале GDS увеличивается на 0,024 балла ($p < 0,0001$). По данным такого анализа не было выявлено статистически значимой связи между уровнем ДАД и числом баллов по шкалам MNA и Мини-ког.

Следует отметить, что в целом наименьшая частота осложнений ССЗ в анамнезе была в подгруппе участников с уровнем ДАД, соответствующим 3-му квартилю (т.е. с уровнем ДАД в диапазоне от >80 до ≤ 85 мм рт. ст.). По данным апостериорного анализа, статистически значимые различия между подгруппой пациентов с уровнем ДАД, относящимся к 3-му и 1-му квартилю, отмечены по встречаемости декомпенсации ХСН (15,5 и 35,8% соответственно; $p = 0,04$; см. табл. 1).

По данным апостериорного анализа, различия в частоте встречаемости стенокардии напряжения отмечены между пациентами с уровнем ДАД, относящимся к 1-му и 4-му квартилю (у 33,2 и 23,5% пациентов соответственно), они достигали пограничного уровня статистической значимости ($p = 0,05$). Статистически значимые различия между такими подгруппами отмечены по частоте встречаемости ХСН (у 33,7 и 22,7% пациентов соответственно; $p < 0,0001$), частоте декомпенсации ХСН (у 35,8 и 23,2% пациентов соответственно; $p = 0,02$), частоте СД2 (29,1 и 32,1% пациентов соответственно; $p = 0,007$), ХБП (у 46,7 и 17,4% пациентов соответственно; $p = 0,008$; см. табл. 1).

Обсуждение

В целом полученные в исследуемой когорте пожилых лиц данные подтверждают мнение о связи между уровнем ДАД и более высоким риском развития осложнений ССЗ [11]. Тем не менее продолжает обсуждаться роль U-образной зависимости между ДАД и риском развития осложнений ССЗ при определении тактики антигипертензивной терапии [16]. Так, в ходе выполнения нескольких обсервационных исследований было отмечено увеличение риска развития осложнений ССЗ у пациентов как с более низким, так и с более высоким ДАД [17–19]. Однако в ходе проведения рандомизированных клинических исследований преимущества более выраженного снижения САД сохранялись при любом исходном уровне ДАД [20–22]. Таким образом, остаются сомнения по поводу того, в какой степени низкий уровень ДАД может считаться независимым фактором риска развития осложнений ССЗ. В то же время нельзя исключить, что более низкий уровень ДАД имеет статистически значимую связь с субклиническим повреждением миокарда, установленным на основании

повышенной концентрации высокочувствительного кардиоспецифичного тропонина Т, а также с повышенным риском развития осложнений ИБС [23]. Результаты вторичного анализа данных об участниках исследования INVEST, включившего 22 576 пациентов с АГ и ИБС, свидетельствовали о том, что у пациентов с низким ДАД увеличивался риск развития инфаркта миокарда и смерти от всех причин [24]. Однако J-образная зависимость переставала выявляться в подгруппе пациентов, которым была выполнена реваскуляризация миокарда. По-видимому, это связано с тем, что при низком уровне ДАД снижается перфузия миокарда, что в отсутствие реваскуляризации миокарда может приводить к увеличению риска развития осложнений ССЗ [25].

Результаты проведенного нами исследования также свидетельствуют о том, что в группе пациентов с уровнем ДАД ≤ 75 мм рт. ст. отмечалось наибольшее число таких ССЗ или их осложнений, как ИБС, ФП, ОНМК, ХСН, в том числе декомпенсация ХСН, а также большее число лиц с ХБП, анемией и СД2. Кроме того, в подгруппе участников с наиболее низким ДАД было больше лиц с диагностированной старческой астенией, зависимостью от посторонней помощи, а также когнитивными нарушениями, мальнутрицией, недержанием мочи, болевым синдромом и падениями.

При анализе связи между низким уровнем ДАД и показателями старческой астении и ССЗ следует отметить, что низкий уровень ДАД во многом представляет собой маркер повышенной вероятности их наличия, а не истинный фактор риска. Это следует учитывать при решении вопроса о целесообразности использования более интенсивных режимов антигипертензивной терапии, направленной на снижение САД, поскольку такое снижение может привести к дополнительному снижению уровня ДАД. Учитывая установленную ранее J-образную зависимость между уровнем ДАД и риском развития осложнений ССЗ, возникают опасения увеличения риска развития таких осложнений при достижении более низких уровней САД у пациентов с низким исходным ДАД. В связи с этим следует отметить, что появляется все больше свидетельств, опровергающих эту точку зрения. Так, результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT указывали на сохранение положительного эффекта интенсивного снижения САД независимо от исходного уровня ДАД. Даже в подгруппе пациентов с исходным уровнем ДАД, соответствующим нижнему квартилю, более интенсивное снижение САД сопровождалось положительным влиянием на прогноз [26]. Следует отметить: результаты выполненного нами регрессионного анализа свидетельствовали о том, что увеличение встречаемости гериатрических синдромов было в большей степени связано с увеличением возраста, а не с более низкими уровнями ДАД.

Тем не менее до настоящего времени остается неизвестным, какие уровни САД связаны с дожитием до глубокой старости. В 2024 г. В. Haring и соавт. [27] опубли-

ликовали результаты наблюдательного исследования, выполненного для оценки влияния уровня САД у женщин 65 лет и старше (как на фоне приема антигипертензивной терапии, так и в отсутствие терапии) на вероятность дожить до 90 лет. Исследуемая популяция включала 16 570 женщин, не имеющих в анамнезе ССЗ, СД или рака. АД измеряли исходно (с 1993 по 1998 г.), а затем ежегодно до 2005 г. Была установлена связь между уровнем САД <130 мм рт. ст. и наибольшей вероятностью дожития до 90 лет. Вероятность выживания была более низкой в подгруппе применяющих антигипертензивную терапию по сравнению с ее отсутствием. Однако следует отметить, что при одинаковом уровне САД увеличивалась вероятность выживания без ССЗ независимо от применения антигипертензивной терапии, что подтверждает обоснованность достижения более низких уровней САД независимо от исходного уровня ДАД. Вероятность дожития до 90 лет увеличивалась с увеличением продолжительности периода поддержания САД в терапевтическом диапазоне от 110 до 130 мм рт. ст. Поддержание уровня САД <130 мм рт. ст. было оптимальным как для увеличения общей выживаемости, так и для выживаемости в отсутствие ССЗ. Тем не менее диапазон уровней ДАД, связанный с наибольшей вероятностью дожить до 90 лет, составлял от 70 до 80 мм рт. ст., что в целом соответствует и полученным нами данным.

Таким образом, полученные нами результаты, а также данные других авторов позволяют предположить, что не ДАД само по себе, а скорее изменения сосудистой стенки с увеличением с возрастом ее жесткости в большей степени обуславливают J-образную зависимость между уровнем ДАД и риском развития осложнений ССЗ [28]. Следует еще раз отметить, что результаты анализа данных об участниках нескольких крупных РКИ свидетельствовали о том, что исходный уровень ДАД существенно не изменял благоприятного влияния интенсивного снижения САД на прогноз. Такие данные в целом свидетельствуют о том, что более интенсивные режимы антигипертензивной терапии с достижением более низких уровней САД не только не

оказывают отрицательного влияния на прогноз у пациентов с низким исходным уровнем ДАД, но и, напротив, сопровождаются снижением риска развития осложнений ССЗ у лиц пожилого и старческого возраста. Однако при принятии в клинической практике решения о выборе тактики антигипертензивной терапии по-прежнему необходима индивидуальная оценка преимуществ и риска достижения более низких целевых уровней САД. Очевидно, что такая оценка должна включать и информацию об исходном уровне ДАД.

Заключение

Результаты ретроспективного анализа данных об участниках крупного когортного исследования свидетельствуют о статистически значимой связи между низким уровнем ДАД и встречаемостью таких ССЗ или их осложнений в анамнезе, как ИБС, ФП, ОНМК, ХСН, в том числе декомпенсация ХСН, а также с такими заболеваниями, как ХБП, анемия и СД2. В подгруппе лиц с наиболее низким уровнем ДАД чаще выявляются старческая астения, зависимость от посторонней помощи, когнитивные нарушения, мальнутриция, недержание мочи, болевой синдром и падения. Однако связь между наличием указанных ССЗ или их осложнений была более сильной для возраста, чем для определенного уровня ДАД. Следует учитывать имеющиеся на сегодняшний день данные о том, что более интенсивные режимы антигипертензивной терапии у пациентов с исходно низким ДАД сопровождаются снижением риска развития осложнений ССЗ. Это позволяет предположить, что низкий уровень ДАД следует в первую очередь считать маркером повышенного риска развития осложнений ССЗ, а не истинным фактором риска развития таких осложнений и что такой уровень ДАД не должен быть основанием для отказа от эффективного снижения САД у большинства пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе при наличии гериатрических синдромов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:785-802. DOI: 10.1038/s41569-021-00559-8
2. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a Prospective Cohort Study. *Lancet* 2020;395:795-808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
3. Grave C, Bonaldi C, Carcaillon-Bentata L et al. Burden of Cardio-Cerebrovascular and Renal Diseases Attributable to Systolic Hypertension in France in 2021. *Hypertension* 2025;82(2):357-69. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23760
4. Zhang W, Zhang S, Deng Y et al; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-79. DOI: 10.1056/NEJMoa2111437
5. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB et al.; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:24:2673-82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
6. Bi Y, Li M, Liu Y et al.; BPROAD Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025;392(12):1155-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2412006
7. Liu J, Li Y, Ge J et al.; ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404(10449):245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01028-6
8. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
9. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117 (in Russian).
10. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45(38):3912-4018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178

10. Yang H, Huang C, Sawano M et al. Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults Aged 80+ Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol* 2025;85(13):1455-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.01.033
11. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:293-7. DOI: 10.1097/00041552-200305000-00011
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
13. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 (in Russian).
14. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(2):115-30. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
15. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(2):115-30. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 (in Russian).
16. Воробьева Н.М., Лузина А.В., Малая И.П. и др. Ортостатическая гипотензия и ее ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные исследования ЭВКАЛИПТ. *Артериальная гипертензия* 2023;29(3):253-65. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-3-253-265
17. Vorobyeva N.M., Luzina A.V., Malaya I.P. et al. Orthostatic hypotension and its associations with geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data from EVKALIPPT study. *Arterial Hypertension*. 2023;29(3):253-65. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-3-253-265 (in Russian).
18. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):35-43. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-35-43
19. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V. et al. Russian epidemiological study EVKALIPPT: protocol and basic characteristics of participants. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):35-43. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-35-43 (in Russian).
20. Banach M, Aronow WS. Blood pressure j-curve: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:556-66. DOI: 10.1007/s11906-012-0314-3
21. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC et al.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010;31:2897-908. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq328
22. Itoga NK, Tawfik DS, Montez-Rath ME, Chang TI. Contributions of systolic and diastolic blood pressures to cardiovascular outcomes in the ALLHAT study. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1671-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.035
23. Peri-Okonny PA, Patel KK, Jones PG et al. Low diastolic blood pressure is associated with angina in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1227-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.075
24. Arvanitis M, Qi G, Bhatt DL et al. Linear and nonlinear Mendelian randomization analyses of the association between diastolic blood pressure and cardiovascular events: the J-curve revisited. *Circulation* 2021;143:895-906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049819
25. Malik R, Georgakis MK, Vujkovic M et al. Relationship between blood pressure and incident cardiovascular disease: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses. *Hypertension* 2021;77:2004-13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16534
26. Wan EYF, Fung WT, Schooling CM et al. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in UK Biobank: a Mendelian Randomization Study. *Hypertension* 2021;77:367-75. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16138
27. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1713-22. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.754
28. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144(12):884-93. DOI: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005
29. Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E et al. Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2010;106(4):498-503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.056
30. Beddhu S, Chertow GM, Cheung AK et al.; SPRINT Research Group. Influence of baseline diastolic blood pressure on effects of intensive compared with standard blood pressure control. *Circulation* 2018;137:134-43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030848
31. Haring B, Andrews CA, Hovey K et al. Systolic Blood Pressure and Survival to Very Old Age: Results From the Women's Health Initiative. *Circulation* 2024;149(20):1568-77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067302
32. Sarafidis P, Bakris G. Diastolic blood pressure does not influence cardiovascular outcomes in type 2 diabetes; or does it? *Diabetes Care* 2020;43:1684-6. DOI: 10.2337/dci20-0019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Щедрина Анна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ashedrina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3981-4031

Гиларевский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; eLibrary SPIN: 1683-2709; Research ID: AAN 4179-202

Арефьева Арина Александровна – ординатор, каф. болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0009-0000-5235-9347

Ерусланова Ксения Алексеевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-0048-268X

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

Ткачева Ольга Николаевна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», главный внештатный гериатр Минздрава России. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5451-2915

Поступила в редакцию: 07.07.2025

Поступила после рецензирования: 16.07.2025

Принята к публикации: 24.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Shchedrina – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ashedrina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3981-4031

Sergey R. Gilyarevsky – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Leading Res. Officer, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sgilarevsky@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; SPIN 1683-2709; eLibrary SPIN: 1683-2709; Research ID: AAN 4179-202

Arina A. Arefieva – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0000-5235-9347

Ksenia A. Eruslanova – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-0048-268X

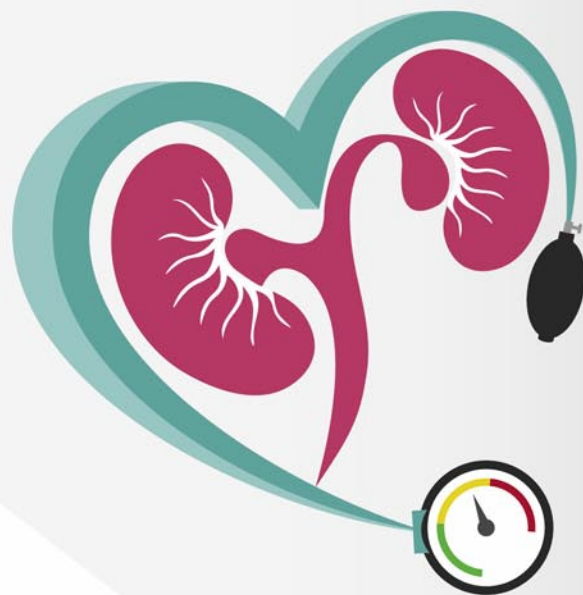
Yulia V. Kotovskaya – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Deputy Director, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

Olga N. Tkacheva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Director, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Geriatrician of the Russian Ministry of Health. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5451-2915

Received: 07.07.2025

Revised: 16.07.2025

Accepted: 24.07.2025



Эффективность и хорошая переносимость

у различных групп пациентов
с артериальной гипертензией¹

Показания:

- Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов¹
- Контроль АД 24 часа¹



Базовая информация по препарату Леркамен от 30.05.2025

Действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид в дозе 10 мг и 20 мг.

Показания к применению. Препарат показан к применению у взрослых старше 18 лет. Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов. **Режим дозирования.** Рекомендуются дозы – 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен 10 или ½ таблетки препарата Леркамен 20) в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг в сутки (2 таблетки препарата Леркамен 10 или 1 таблетка препарата Леркамен 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. При недостаточной эффективности монотерапии препарат Леркамен можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами. **Способ применения.** Внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; обструкция выносящего тракта левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Полная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Леркамен 10 и Леркамен 20.

1. ОХЛП Леркамен 10 и Леркамен 20

Реклама

ПО ЛИЦЕНЗИИ «РЕКОРДАТИ».

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
RU-LER-06-2025-v01-print. Дата одобрения 08.09.2025.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Россия, 123112, г. Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел.: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста,
сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

Базовая информация
по препарату Леркамен от 30.05.2025

Ознакомьтесь с полной информацией
о лекарственном препарате, используя QR-код

Леркамен 10



Леркамен 20





Частота развития артериальной гипертонии в зависимости от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у сельского когортного населения в возрасте 35–75 лет в Оренбургской области

Н.А. Сурикова✉, Р.А. Либис, Г.С. Гривко

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

✉nina70494@mail.ru

Аннотация

Артериальная гипертония (АГ) является глобальной проблемой здравоохранения из-за ее растущей распространенности и в связи с опасными для жизни осложнениями. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения утверждает, что АГ страдает каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина, т.е. более 1 млрд человек. Почти каждый второй пациент знает о своем статусе заболевания, при этом менее 40% пациентов в Европе демонстрируют адекватный контроль артериального давления с целевым уровнем <140/90 мм рт. ст., несмотря на антигипертензивное лечение. С возрастом распространенность болезни увеличивается и достигает 50–65% у лиц старше 65 лет.

Цель исследования – выявление частоты развития новых случаев АГ в зависимости от наличия факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у сельского населения Оренбургской области.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 504 человека в возрасте от 35 до 75 лет. Период наблюдения за пациентами составил 24 мес. Среди пациентов проводился мониторинг состояния здоровья с помощью стандартного опросника, клинического анализа крови, гликемии и общего холестерина, электрокардиографии в 12 стандартных отведениях. Оценка возникновения новых сердечно-сосудистых событий проходила через 2 года. Все участники прошли повторный опрос, контроль гликемии и холестерина крови.

Результаты. Частота развития АГ ассоциирована с ФР ССЗ. Наиболее частое выявление новых случаев АГ было в группе без ФР. Наиболее частыми ФР, ассоциированными с АГ, являются нарушение липидного обмена и курение.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, сельское население.

Для цитирования: Сурикова Н.А., Либис Р.А., Гривко Г.С. Частота развития артериальной гипертонии в зависимости от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у сельского когортного населения в возрасте 35–75 лет в Оренбургской области. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 82–87. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00p4540

The incidence of arterial hypertension, depending on the risk factors of cardiovascular diseases in the rural cohort population aged 35–75 years of the Orenburg region

Nina A. Surikova✉, Roman A. Libis, Gleb S. Grivko

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

✉nina70494@mail.ru

Abstract

Arterial hypertension (AH) is a global health problem due to its increasing prevalence and due to life-threatening complications. Currently, the World Health Organization claims that one in four men and one in five women suffer from hypertension, that is, more than 1 billion people. Almost every second patient knows about their disease status, while less than 40% of patients in Europe demonstrate adequate blood pressure control with a target level of <140/90 mm Hg, despite antihypertensive treatment. With age, the prevalence of the disease increases and reaches 50–65% in people over 65 years of age.

The **aim** of the study was to identify the frequency of new cases of arterial hypertension, depending on the presence of risk factors for cardiovascular diseases in the rural population of the Orenburg region.

Materials and methods. 504 people aged 35 to 75 years participated in the study. The follow-up period was 24 months. The patients' health status was monitored using a standard questionnaire, clinical blood analysis, glycemia and total cholesterol, and an ECG in 12 standard leads. The assessment of the occurrence of new cardiovascular events took place after 2 years. All participants underwent a repeat survey, blood glycemia and cholesterol control.

Results. The analysis revealed a positive relationship between the occurrence of hypertension and OT/O ($p=0.006$), as well as the dependence of hypertension and smoking.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular diseases, rural population.

For citation: Surikova N.A., Libis R.A., Grivko G.S. The incidence of arterial hypertension, depending on the risk factors of cardiovascular diseases in the rural cohort population aged 35–75 years of the Orenburg region. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 82–87 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00p4540

Введение

Артериальная гипертония (АГ) – синдром повышения клинического артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АД

выше пороговых значений, определенных в результате эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска и целесооб-

разности пользы лечения, направленной на снижение АД ниже этих уровней [1].

АГ относится к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). АГ является основным модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска, определяющим значительный вклад в смертность во всем мире [2].

Проведенное с 2011 по 2013 г. исследование ЭССЕ-РФ [3] показало, что распространенность АГ была выше у сельских жителей: среди мужчин – 51,8 и 47,5%, среди женщин – 42,9 и 40,2% у городского и сельского населения соответственно. За последние 20 лет распространенность АГ в России увеличилась, при этом сельское население по-прежнему больше подвержено риску возникновения заболевания. Сходные результаты получены в исследованиях, проведенных в Европе и в некоторых азиатских странах, хотя есть различия в отношении градиентов распространенности город/село. АГ является результатом кумулятивного действия поведенческих и социально-экономических факторов, а ее большая распространенность среди жителей села, безусловно, является значимым фактором, определяющим формирование градиентов смертности.

АГ – болезнь цивилизации, которую можно эффективно предотвращать, одновременно снижая риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых осложнений, а также социальные и экономические издержки. Несмотря на принимаемые меры, статистика по ССЗ в России остается неутешительной: смертность от последствий данной патологии занимает первое место, ежегодно умирает около 1 млн человек. Международные организации здравоохранения рекомендуют реализацию программы социального скрининга для диагностики повышенного АД и популяризацию рутинных измерений АД.

Для понимания масштабов распространенности АГ и выявления ключевых факторов, влияющих на ее развитие, были проведены крупные международные исследования, такие как NHANES, PURE и Framingham Heart Study. Эти исследования позволили детально проанализировать динамику распространенности гипертонии, факторы, способствующие ее развитию, а также влияние АГ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Национальное обследование здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) представляет собой крупномасштабное когортное исследование, проводимое в США с целью оценки состояния здоровья населения. Анализ данных, собранных с 2009 по 2018 г., показал, что 45,6% взрослого населения страдают гипертонией. Особенно тревожна ситуация среди пожилых людей: среди лиц в возрасте 65 лет и старше АГ наблюдается у 75% обследованных.

Кроме того, исследование выявило гендерные различия в распространенности заболевания. Среди мужчин в возрасте 40–59 лет гипертония диагностируется в 49,9% случаев, тогда как среди женщин той же возрастной группы этот показатель составляет 38,6%.

Отдельного внимания заслуживает динамика применения антигипертензивных препаратов. За период с 1999 по 2018 г. доля людей, получающих медикаментозное лечение, увеличилась с 26,5 до 43,9%. Это свидетельствует о повышении осведомленности населения и улучшении доступности терапии, однако значительная часть пациентов все еще остается без должного контроля АД [4].

Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) – это международное проспективное исследование, охватившее 21 страну с различными уровнями дохода. Данные PURE демонстрируют, что 35,5% участников с диагностированной гипертонией имеют неконтролируемое АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), что значительно повышает у них риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ образа жизни участников показал, что недостаточное потребление фруктов и овощей приводит к увеличению риска ССЗ на 30%. Более того, 76% участников с АГ имели индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м^2 , что подчеркивает тесную связь ожирения с развитием гипертонии.

В то же время регулярная физическая активность (не менее 150 мин в неделю) способствовала снижению систолического АД (САД) в среднем на 4,8 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 3,5 мм рт. ст. Эти данные подтверждают необходимость внедрения программ по модификации образа жизни, направленных на борьбу с гиподинамией и избыточной массой тела [5].

Framingham Heart Study – одно из самых продолжительных и авторитетных когортных исследований, стартовавшее в 1948 г. и продолжающееся по сей день. В рамках исследования было установлено, что у 90% людей, достигших возраста 55 лет, в течение жизни разовьется гипертония. САД, превышающее 130 мм рт. ст., ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 50%. Каждый последующий подъем САД на 10 мм рт. ст. повышал риск инсульта на 40–70%. Однако исследование также показало, что у пациентов, у которых удалось достичь стабильного контроля АД, риск развития ишемической болезни сердца снизился на 25%. Эти данные подтверждают важность раннего вмешательства и постоянного мониторинга состояния пациентов с АГ [6].

Данные исследований NHANES, PURE и Framingham Heart Study однозначно свидетельствуют о высокой распространенности АГ и ее значительном влиянии на риск развития ССЗ. Особую тревогу вызывают высокая доля пациентов с неконтролируемым АД и связь АГ с ожирением и малоподвижным образом жизни.

Цель исследования – выявление частоты развития новых случаев АГ в зависимости от наличия факторов риска (ФР) ССЗ у сельского населения Оренбургской области.

Материалы и методы

Формирование представительной выборки населения региона сельской местности проводилось методом случайных чисел. В исследование было включено 504 че-

ловека в возрасте 35–75 лет, из них 256 мужчин и 256 женщин, проживающих в сельской местности Оренбургской области. Период наблюдения за пациентами составил 24 мес.

На первом этапе пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия ФР. В первую группу вошли лица без ФР развития ССЗ ($n=30$), вторая группа состояла из 254 человек с одним-двумя ФР, третья группа включала в себя пациентов с тремя и более ФР ССЗ ($n=220$). Для формирования групп нами учитывались следующие ФР ССЗ: курение, нарушение липидного и углеводного обмена, ожирение, COVID-2019 в анамнезе. Коронавирусная инфекция расценивалась как ФР ССЗ, если пациент переболел ею в период с сентября по декабрь 2020 г. и имел подтвержденный тест на антитела.

Мониторинг влияния курения проводился с помощью опросника, в котором респондент отвечал на вопросы. В случае если пациент курит (курил), рассчитывался индекс курильщика (пачка/лет): (количество выкуриваемых сигарет в день \times стаж курения) / 20. Курение рассматривалось как ФР, когда уровень показателя был равен пороговому значению в 10 или превышал его. Для электронных сигарет мы использовали формулу (баллончик жидкости (мл) / количество дней, на которые его хватает) \times срок курения (годы) + 10 (если используемая жидкость имела в своем составе никотин). Результат оценивался следующим образом: <15 – низкий риск развития ССЗ; $15–22$ – средний риск; $22–36$ – высокий риск; >36 – очень высокий (свидетельство о регистрации №2023669521 от 15.09.2023).

На первом этапе и через 2 года проводился осмотр пациентов с определением уровня АД, антропометрических данных и анализом венозной крови.

Измерение АД проводилось в соответствии с международными рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА). Перед началом процедуры пациент находился в состоянии покоя в течение не менее 5 мин в положении сидя, с опорой для спины и расслабленными не скрещенными ногами. За 30 мин до измерения пациент воздерживался от курения, употребления кофеинсодержащих напитков (кофе, чая) и физической активности, чтобы исключить возможное влияние этих факторов на показатели АД.

Для измерения использовался электронный автоматический тонометр, прошедший клиническую валидацию. Манжета накладывалась на обнаженное плечо, плотно, но без излишнего сдавливания. Нижний край манжеты располагался на 2–3 см выше локтевого сгиба. Рука пациента свободно лежала на столе, располагаясь на уровне сердца, ладонью вверх.

Измерение АД проводилось трехкратно с интервалом не менее 1–2 мин между замерами. Первое измерение не учитывалось в окончательных результатах, а для анализа использовалось среднее значение второго и третьего измерений. Такой подход позволяет минимизировать влияние стрессовой реакции на первый замер

и получить более достоверные данные о реальном уровне АД.

Всем пациентам проводилось измерение антропометрических показателей: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). Для выявления избыточной массы тела и/или ожирения проводился расчет ИМТ по формуле Кетле (масса тела (кг) / (рост (м)²). При значениях $25,0–29,9$ выявлялась избыточная масса тела, при значениях $30,0–34,9$ – ожирение 1-й степени, $35,0–39,9$ – 2-й степени, $\geq 40,0$ – 3-й степени. Для выявления абдоминального ожирения рассчитывался индекс ОТ/ОБ, фиксируемый при значениях более 0,85 у женщин и более 0,95 у мужчин.

Пациентам, включенным в исследование, проводили общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней общего холестерина (ОХС) и глюкозы в сыворотке крови. Взятие крови проводилось натощак. Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне ОХС в крови ≥ 5 ммоль/л, гипергликемия – при уровне глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л (Европейские клинические рекомендации по профилактике ССЗ, 2021).

Включение в исследование проводилось в весенне-летний период 2020 г. Оценка возникновения новых сердечно-сосудистых событий производилась через 2 года. В январе – марте 2023 г. все участники повторно опрошены, у них взят анализ крови на гликемию и ОХС.

Критерием исключения был возраст пациентов младше 35 и старше 75 лет.

Статистический анализ и математическая обработка данных проведены с использованием программы Statistica 10.0. Нормальное распределение количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При сравнении качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. При описании выборок результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей] распределения значений показателя (межквартильный размах). Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

В сформированных группах оценивалось наличие АГ. Число случаев подтвержденной АГ среди респондентов представлено в табл. 1.

Исходя из результатов, представленных в табл. 1, видно, что самой многочисленной по числу лиц с АГ была 3-я группа. Обращает на себя внимание факт преобладания лиц женского пола, страдающих АГ, над мужчинами во 2-й группе. В 3-й группе достоверных гендерных различий не получено.

При проведении дисперсионного анализа респондентов всех трех групп они статистически значимо различались по числу лиц, страдающих АГ.

На втором этапе наблюдения проводилась оценка вновь выявленных случаев АГ среди лиц, ранее не страдавших АГ. Число респондентов 1-й группы составило 30 человек. Число пациентов 2-й группы уменьшилось по естественным причинам до 245, пациентов 3-й группы – до 215.

Таблица 1. Распределение случаев АГ среди респондентов по группам в зависимости от гендерной принадлежности в начале периода наблюдения, n (%)

Table 1. Distribution of AH cases across the respondents depending on the group and gender affiliation in the beginning of the follow-up period, n (%)

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=254)		3-я группа (n=220)		p
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
Число случаев АГ в зависимости от пола	0	0	41 (16,14)	63 (24,8)	87 (39,55)	86 (39,09)	0,001
Общее число случаев АГ в группе	0		104 (40,94)		173 (78,64)		

Таблица 2. Распределение новых случаев АГ среди респондентов по группам в зависимости от гендерной принадлежности в конце периода наблюдения, n (%)

Table 2. Distribution of new AH cases across the respondents depending on the group and gender affiliation in the end of the follow-up period, n (%)

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=245)		3-я группа (n=215)		p
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
Число новых случаев АГ в зависимости от пола	2 (6,67)	3 (10)	22 (15,6)	15 (10,64)	6 (14,29)	3 (7,14)	0,001
Общее число новых случаев АГ в группе	5 (16,67)		37 (26,24)		9 (21,43)		

Таблица 3. Уровень показателей липидного и углеводного профиля в группах в зависимости от и гендерной принадлежности

Table 3. Lipid and carbohydrate profile indicator levels depending on the group and gender affiliation

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		p
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
Возраст, годы	42 [38; 50]		50 [43; 64]		60 [52; 66]		0,001
Глюкоза в сыворотке крови на 1-м этапе, ммоль/л:							
распределение по полу	5,31	4,95	5,2 [4,5; 5,9]	4,80 [4,43; 5,72]	5,0 [4,88; 5,35]	4,90	0,798
общее значение в группе	4,72 [4,20; 5,07]		4,89 [4,36; 5,30]		5,50 [4,80; 6,30]		0,001
Глюкоза в сыворотке крови на 2-м этапе (ммоль/л):							
распределение по полу	5,65	4,90	4,70 [4,40; 5,12]	4,80 [4,62; 5,20]	5,15 [4,90; 5,55]	3,70	0,191
общее значение в группе	4,70 [4,44; 5,25]		5,00 [4,60; 5,70]		5,50 [4,70; 6,23]		0,002
ОХС на 1-м этапе, ммоль/л:							
распределение по полу	5,0	4,14	4,77 [4,38; 5,53]	5,0 [4,14; 4,15]	5,90 [4,77; 6,78]	6,2	0,139
общее значение в группе	4,42 [3,82; 4,67]		4,73 [4,18; 5,40]		5,49 [4,79; 6,20]		0,001
ОХС на 2-м этапе, ммоль/л:							
распределение по полу	6,10	4,75	4,85 [4,17; 5,30]	4,75 [4,70; 4,90]	4,80 [4,47; 5,12]	6,90	0,5
общее значение в группе	4,70 [3,95; 5,35]		5,10 [4,40; 5,80]		5,40 [4,60; 6,10]		0,016
Примечание. Данные представлены в виде медианы или Me [25-го; 75-го перцентилей].							

На втором этапе были выявлены новые случаи АГ в группах (табл. 2).

При проведении дисперсионного анализа получены статистически значимые различия по числу случаев вновь выявленной АГ среди пациентов всех групп.

По результатам исследования, в каждой группе были впервые выявленные случаи АГ, самой многочисленной была 2-я группа (один-два ФР). АГ развивалась чаще у мужчин 2-й и 3-й групп, в 1-й же преобладали женщины (см. табл. 2).

Далее были оценены показатели биохимического анализа крови (ОХС, глюкоза в сыворотке крови) на двух этапах (табл. 3).

При проведении дисперсионного анализа показатели глюкозы сыворотки крови, ОХС на двух этапах в группах статистически значимо отличались друг от друга. В то же время показатель ОХС имел статистически значимую зависимость на втором этапе исследования у пациентов с впервые выявленной АГ в гендерных группах.

При проведении дисперсионного анализа пациенты статистически значимо отличались друг от друга по среднему значению индекса ОТ/ОБ ($p < 0,006$) (табл. 4).

У женщин 1-й группы и мужчин 3-й группы имеется избыточная масса тела, а у женщин 2-й и 3-й групп определен повышенный средний показатель ИМТ. Значения среднего возраста, ИМТ и уровней ОХС и глюкозы на двух этапах увеличиваются от 1-й группы к 3-й.

Следующим фактором, который мы рассмотрели, было курение. Мы рассматривали два показателя – традиционное курение и курение электронных сигарет. Для традиционного курения не было выявлено статистически значимой зависимости, при этом шансы курильщиков на развитие АГ были в 1,549 раза выше, чем у некурящих.

При оценивании вредности электронных сигарет был использован калькулятор, разработанный нами. В результате были выявлены статистически значимые раз-

Таблица 4. Антропометрические показатели в группах в зависимости от гендерной принадлежности
Table 4. Anthropometric measures depending on the group and gender affiliation

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		p
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
ИМТ:							
распределение по полу	20,80	28,05	22,90 [20,85; 28,05]	32,55 [31,27; 34,15]	27,65 [23,77; 31,88]	33,20	0,064
общее значение в группе	25 [23; 27]		26 [22; 32]		33[27; 37]		0,001
Индекс ОТ/ОБ:							
распределение по полу	0,80	0,71	0,78 [0,77; 0,85]	0,72 [0,70; 0,74]	0,78 [0,75; 0,81]	0,67	0,006
общее значение в группе	0,78 [0,72; 0,83]		0,74 [0,71; 0,78]		0,75 [0,72; 0,81]		0,02820
ОТ:							
распределение по полу	85,0	81,0	81,0 [78,0; 88,0]	82,0 [80,0; 83,0]	83,0 [76,0; 90,0]	81,0	0,958
общее значение в группе	80 [76; 82]		80 [77; 86]		85 [81; 91]		0,001
Примечание. Данные представлены в виде медианы или Me [25-го; 75-го перцентилей].							

Таблица 5. Возникновение АГ в зависимости от перенесенной новой коронавирусной инфекции, n (%)

Table 5. Arterial hypertension emergence depending on the fact of having the history of novel coronavirus infections in the groups and gender affiliation, n (%)

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		p
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
Не болевшие COVID-2019	1 (3,7)	2 (7,4)	12 (44,4)	10 (37,0)	2 (7,4)	0	0,002
Переболевшие COVID-2019	0	0	0	0	2 (66,7)	1 (33,3)	0,002

личия ($p=0,01830$; используемый метод – U-критерий Манна–Уитни).

У людей, которые переболели COVID-2019 и перенесли заболевание в сентябре – ноябре 2020 г. с подтвержденным тестом, шансы на впервые возникшую АГ были ниже в 1,325 раза по сравнению с теми, кто не переболел (табл. 5); различия шансов не были статистически значимыми (отношение шансов 0,755; 95% ДИ 0,310–1,838).

Обсуждение

Заболеваемость и смертность от ССЗ сохраняют первенство во всем мире, Россия не стала исключением. Одной из причин этого является недостаточная первичная профилактика, коррекция ФР. На территории Российской Федерации долгое время идут исследования по выявлению ФР, сейчас известно более 300 из них. Самыми часто встречающимися ФР являются: курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, стресс, абдоминальное ожирение, гипергликемия натошак, гиперхолестеринемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и высокий уровень липопротеинов низкой плотности [7]. В клинической практике чаще приходится встречаться с двумя-тремя и более ФР. Даже если поодиночке они повышены умеренно и риск развития низкий, то в сумме вследствие синергизма мы можем наблюдать высокий риск развития ССЗ.

В настоящее время в России идет активная работа по профилактике ССЗ, которая включает в себя диспансеризацию. В ее функционал как раз и входят выявление ФР и предупреждение развития заболевания или его осложнений. На данный момент мы можем наблюдать разность проведения диспансеризации в регионах, особенно в полноте и качестве, в отношении раннего выявления ССЗ и ФР их развития [8].

Сравнительный анализ, проведенный на Среднем Урале, выявил, что АГ чаще встречается у городского населения и в меньшей степени у сельского [9].

Заключение

Из полученных данных можно сделать следующие выводы: на развитие АГ у сельского населения Оренбургской области наиболее сильное влияние оказали такие ФР, как нарушение липидного обмена и курение.

Уровни ОХС и глюкозы крови являются скрининговыми для выявления ССЗ. Биохимический анализ крови на уровень ОХС и глюкозы крови натошак входит в программу диспансеризации взрослого населения, проводимой в Российской Федерации раз в три года. Это помогает практикующим врачам выявить заболевание или провести его профилактику.

Частота развития АГ ассоциирована с ФР ССЗ. Наиболее частое выявление новых случаев АГ отмечено в группе без ФР. Наиболее частыми ФР, ассоциированными с АГ, являются нарушение липидного обмена и курение.

Литература / References

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. Clinical recommendations. Arterial hypertension in adults. 2020 (in Russian).
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013 Sep 4;310(9):959-68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
3. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCO. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 (in Russian).
4. National Health and Nutrition Examination Survey. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009–2018. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> (date of access: 19.03.2025).
5. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 7;395(10226):795-808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
6. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996 May 22-29;275(20):1557-62. DOI: 10.1001/jama.1996.03530440037034.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(1):4-9.
Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(1):4-9 (in Russian).
8. Калинина А.М., Купшунина Д.В., Горный Б.Э. и др. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):69-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-69-76
Kalinina A.M., Kushunina D.V., Gornyi B.E. et al. The potential of cardiovascular diseases' prevention according to the results of dispensary examinations of the adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):69-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-69-76 (in Russian).
9. Закроева А.Г., Андриянова О.В., Солодовников А.Г., Лесняк О.М. Сравнительный анализ распространенности некоторых хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска в сельской и городской популяциях Среднего Урала. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):94-102.
Zakroeva A.G., Andrianova O.V., Solodovnikov A.G., Lesnyak O.M. Comparative analysis of the prevalence of some chronic non-communicable diseases and their risk factors in the rural and urban populations of the Middle Ural Region. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2013;16(6):94-102 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сурикова Нина Александровна – ассистент, каф. госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет». E-mail: nina70494@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8833-7043; eLibrary SPIN:7891-0830

Либис Роман Аронович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет». E-mail: r-libis@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0130-990X; eLibrary SPIN:8292-0051

Гривко Глеб Сергеевич – студент 5-го курса факультета «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет». E-mail: glebbgriffko@mail.ru; ORCID: 0009-0003-3094-1936

Поступила в редакцию: 06.05.2025

Поступила после рецензирования: 21.05.2025

Принята к публикации: 05.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nina A. Surikova – Assistant, Orenburg State Medical University. E-mail: nina70494@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8833-7043; eLibrary SPIN:7891-0830

Roman A. Libis – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Orenburg State Medical University. E-mail: r-libis@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0130-990X; eLibrary SPIN:8292-0051

Gleb S. Grivko – Student, Orenburg State Medical University. E-mail: glebbgriffko@mail.ru; ORCID: 0009-0003-3094-1936

Received: 06.05.2025

Revised: 21.05.2025

Accepted: 05.06.2025



Риск развития остеопороза у мужчин с острым инфарктом миокарда

И.Б. Базина¹✉, О.А. Козырев¹, Н.Н. Дехнич¹, Ю.А. Силкина¹, А.С. Полоник¹, Д.И. Акаев¹,
А.В. Синицкий², М.В. Павлова¹

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

² ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

✉ billy_boss@mail.ru

Аннотация

Многочисленные исследования показали, что сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, в том числе острый инфаркт миокарда (ИМ), тесно связаны с остеопорозом (ОП) и низкоэнергетическими переломами. Выявлены общность факторов риска и патогенеза атеросклеротической болезни сердца и ОП.

Цель. Изучить риск развития ОП и основных патологических переломов у мужчин с острым ИМ.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с острым ИМ, находящиеся на лечении в отделении неотложной кардиологии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска. Обследование и лечение назначались в соответствии с установленными стандартами. Все пациенты были анкетированы с помощью унифицированного опросника для определения факторов риска ОП с оценкой 10-летнего риска перелома по шкале FRAX. Полученные данные на каждого пациента внесены в таблицу Excel, проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0.

Результаты. Обследованы 53 мужчины с острым ИМ (средний возраст – 55,6±4,8 года). Выявлена прямая корреляция между коронарным стенозом и уровнем общего холестерина (коэффициент корреляции 0,39), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (коэффициент корреляции 0,35). Высокий риск развития переломов выявлен у 49,1% пациентов, средний риск – у 30,2%, низкий риск – у 20,0%. Получено достоверное отличие коронарного стенозирования между группой высокого риска развития ОП и группой низкого риска ($p=0,02$). Уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с высоким риском переломов отличались от таковых в группе с низким риском ($p=0,011$ и $p=0,0007$ соответственно). Выявлена низкая 10-летняя вероятность развития основных патологических переломов по FRAX®-методу. Также не была достигнута точка терапевтического вмешательства, при которой следует начинать терапию ОП.

Выводы. У 49,1% пациентов мужского пола в возрасте до 65 лет с острым ИМ доказан высокий риск развития ОП и основных патологических переломов. Выявлена достоверная взаимосвязь между риском развития ОП и процессами атерогенеза. Учитывая полученные результаты, ОП может быть включен в состав сердечно-сосудистого континуума. Терапия бета-блокаторами и гиполипидемическими препаратами может предупреждать развитие и прогрессирование ОП.

Ключевые слова: атеросклероз, инфаркт миокарда, остеопороз, патологические переломы.

Для цитирования: Базина И.Б., Козырев О.А., Дехнич Н.Н., Силкина Ю.А., Полоник А.С., Акаев Д.И., Синицкий А.В., Павлова М.В. Риск развития остеопороза у мужчин с острым инфарктом миокарда. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 88–92. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00p4542

Risk of osteoporosis in men with acute myocardial infarction

Irina B. Bazina¹✉, Oleg A. Kozyrev¹, Natalya N. Dekhnich¹, Yulia A. Silkina¹, Alena S. Polonik¹,
Denis I. Akaev¹, Aleksey V. Sinitskiy², Marina V. Pavlova¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

² Clinical Emergency Hospital, Smolensk, Russia

✉ billy_boss@mail.ru

Abstract

Numerous studies have shown that cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis, including acute myocardial infarction, are closely associated with an osteoporosis and a low-energy fractures. A commonality of risk factors and pathogenesis of coronary heart disease and osteoporosis was revealed.

Aim. To examine the risk of osteoporosis and major pathological fractures in men with acute myocardial infarction.

Materials and methods. Patients with acute MI treated at the Emergency Cardiology Department of the Smolensk Clinical Emergency Hospital were assessed. Examination and treatment were prescribed in accordance with the standards established. All the patients were through the questionnaire survey conducted using a unified questionnaire for determination of the OP risk factors with the 10-year fracture risk assessment (FRAX score). The data obtained for each patient were inserted in the Excel spreadsheet; statistical analysis was conducted using the SPSS 20.0 software package.

Results. 53 men with acute myocardial infarction were examined, with an average age of 55.6±4.8 years. A direct correlation was found between coronary stenosis and total cholesterol level (correlation coefficient 0.39), low-density lipoprotein cholesterol level (correlation coefficient 0.35). A high risk of fracture was detected in 49.1% of patients, an average risk of 30.2% and a low risk of 20%. A significant difference in coronary stenosis was obtained between the group at high risk of osteoporosis and fractures and the group at low risk ($p=0.02$). Total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in patients at high fracture risk were different from the low-risk group ($p=0.011$ and $p=0.0007$ respectively). A low probability of a 10-year probability of developing the main pathological fractures according to the FRAX-method was revealed. Also, the point of therapeutic intervention at which osteoporosis therapy should be initiated was not reached.

Conclusion. 49.1% of male patients under 65 years of age with acute myocardial infarction have a high risk of osteoporosis and major fractures. A reliable relationship was revealed between the risk of osteoporosis and atherogenesis processes. According to the obtained results, osteoporosis may be part of the cardiovascular continuum. Therapy with beta-blockers and lipid-lowering drugs can prevent the development and progression of osteoporosis.

Keywords: atherosclerosis, myocardial infarction, osteoporosis, spontaneous fractures.

For citation: Bazina I.B., Kozyrev O.A., Dekhnich N.A., Silkina Yu.A., Polonik A.S., Akaev D.I., Sinitskiy A.V., Pavlova M.V. Risk of osteoporosis in men with acute myocardial infarction. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 88–92 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.oop4542

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из самых актуальных социально-экономических проблем современной медицины. Инфаркт миокарда (ИМ) – основная причина высокой смертности во всех странах мира, особенно среди трудоспособного населения [1]. Остеопороз (ОП) также занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности, является социально значимой патологией, связанной с переломами позвонков и периферических костей, инвалидностью, большими материальными затратами на лечение и реабилитацию пациентов [2]. Атеросклероз и ОП вначале могут протекать бессимптомно, поэтому не привлекают внимание врачей. Фатальными клиническими проявлениями выступают ИМ и проксимальные низкоэнергетические переломы (перелом шейки бедра). В последние годы доказана взаимосвязь между ишемической болезнью сердца (ИБС) и ОП, выявлены общие патогенетические механизмы и факторы риска развития атеросклероза и резорбции костной ткани с потерей ее минеральной плотности независимо от возраста. По данным современной литературы, низкая минеральная плотность кости (МПК) является независимым фактором риска развития коронарного атеросклероза [3]. Единство механизмов ОП и атеросклероза заключается в том, что моноциты сосудистой стенки могут дифференцироваться в «пенистые клетки» с последующим развитием атеросклеротической бляшки или в остеокласты, которые способствуют резорбции костной ткани [4]. Зная взаимосвязь этих заболеваний, можно проводить одновременное их лечение и профилактику.

Цель исследования – изучить риск развития ОП и основных патологических переломов у мужчин с острым ИМ.

Материалы и методы

Обследованы пациенты с острым ИМ, находящиеся на лечении в отделении неотложной кардиологии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие.

Обследование и лечение назначались в соответствии с установленными стандартами. Всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате AFFINITY 70 (Philips, Нидерланды), коронароангиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на аппарате AFFINITY 50 (Philips, Нидерланды). Биохимический анализ крови и липидограмма выполнены по стандартным методикам. Все пациенты были анкетированы с помощью унифицированного опросника [5] для определения факторов риска ОП, проведена оценка риска перелома по шкале FRAX [6]. Сердечно-сосудистый риск определяли с использованием шкал SCORE2 и SCORE2-OP. Полученные данные на каждого пациента внесены в таблицу Excel, и в

последующем проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0. Проведено вычисление частот встречаемости признаков, 95% доверительных интервалов; определение средних значений (М) и стандартной ошибки среднего (m) для количественных признаков. Сравнение частот выполнено с помощью критерия χ^2 , сравнение количественных показателей – с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае нормального распределения показателя).

Результаты

Обследованы 53 пациента мужского пола с острым ИМ в возрасте до 65 лет, средний возраст – $55,6 \pm 4,8$ года. Индекс массы тела составил $28,5 \pm 3,7$ кг/м². Повторный ИМ наблюдался у 9 (16,9%) пациентов. Передний ИМ был у 31 пациента (58,5%), нижний – у 17 (32,0%), циркулярный – у 3 (5,7%), боковой – у 2 (3,8%). Сахарный диабет (СД) выявлен у 6 (11,3%) пациентов. Гиподинамию как фактор риска атеросклероза отметили 36 (67,9%) обследованных. Курили 35 (66%) пациентов. Артериальная гипертензия отмечалась у 100% пациентов, дислипидемия – у 47 (88,7%).

Определялись повышенный средний уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышение коэффициента атерогенности, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 1). Учитывая, что у всех исследуемых пациентов с ИМ отмечается очень высокий сердечно-сосудистый риск, целевой уровень ХС ЛПНП должен быть менее 1,4 ммоль/л [7].

Несмотря на трудоспособный возраст наших пациентов (до 65 лет), средние показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) снижены до 48%, левое предсердие (ЛП) расширено до 4,5 см (табл. 2). Признаками артериальной гипертензии служат увеличение толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ).

Таблица 1. Биохимические показатели пациентов с острым ИМ (n=53)

Table 1. Biochemistry indicators of patients with acute myocardial infarction (n=53)

Показатель	Значение, М±m
ОХС, ммоль/л	6,6±1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7±1,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,7
Коэффициент атерогенности	4,6±0,9
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,3
СКФ, мл/мин	70,5±10,8
Примечание. ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.	

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ пациентов с острым ИМ (n=53)
 Table 2. ECHO indicators of patients with acute myocardial infarction (n=53)

Показатель	Значение, М±m
ФВ ЛЖ, %	48,0±2,1
ЛП, см	4,5±0,6
КСР ЛЖ, см	3,9±0,7
КДР ЛЖ, см	5,3±0,6
ТМЖП, см	1,4±0,2
ТЗСЛЖ, см	1,4±0,2
ТКИМ в области бифуркации внутренней сонной артерии справа, мм	1,1±0,14
Стеноз в области бифуркации общей сонной артерии, %	31,2±12,0
Примечание. КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка.	

При проведении коронароангиографии преобладал правый тип кровоснабжения (n=38; 71,7%), левый тип был у 10 (18,9%) обследованных, сбалансированный тип – у 5 (9,4%). У 22 (41,5%) пациентов выявлен стеноз в бассейне левой коронарной артерии, у 20 (37,7%) – в бассейне правой коронарной артерии, у 11 (20,7%) пациентов выявлен стеноз коронарных артерий в обоих бассейнах. У 12 (22,6%) обследованных отмечалось сочетание стеноза и тромбоза коронарных артерий. Стеноз коронарных артерий составил 47,9±23,3%. У 26 (49,0%) пациентов выявлен коронарный стеноз более 50% просвета сосуда, что является гемодинамически значимым состоянием.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью коронарного стеноза и уровнем ОХС (коэффициент корреляции 0,39), а также уровнем ХС ЛПНП (коэффициент корреляции 0,35). ФВ ЛЖ имеет обратную корреляцию с уровнем ХС ЛПНП (коэффициент корреляции 0,34), уровнем триглицеридов (коэффициент корреляции 0,29) и прямую корреляцию с ХС ЛПВП (коэффициент корреляции 0,28).

У пациентов с ИМ были исследованы факторы риска ОП по результатам анкетирования. Имеется общность факторов риска атеросклероза (например, гиподинамия, СД, курение) и ОП. Кроме того, недостаточное употребление молочной пищи отметили 20 (37,7%) обследованных, предшествующие переломы – 23 (43,4%), снижение СКФ <90 мл/мин выявлено у 51 пациента (96,2%). Снижение СКФ <60 мл/мин отмечено у 7 (13,2%) обследованных.

С учетом результатов анкетирования, высокий риск развития переломов выявлен у 26 (49,1%) пациентов, средний риск – у 16 (30,2%), низкий риск – у 11 (20,7%). У пациентов с высоким риском развития ОП коронарный стеноз составил 56,4±23,2%, со средним риском – 42,7±19,5%, с низким риском – 37,7±23,8%. Выявлены достоверные различия коронарного стенозирования между группой высокого риска развития ОП и группой низкого риска (p=0,02). Уровень ОХС у пациентов с высоким риском развития переломов (по данным анкетирования)

составил 7,35±0,94 ммоль/л и достоверно отличался от группы с низким риском – 6,40±0,89 ммоль/л (p=0,011). ХС ЛПНП в группе высокого и низкого риска развития переломов также имел достоверные различия: 5,58±0,84 и 4,34±0,92 ммоль/л соответственно (p=0,0007).

Для выявления лиц с высокой вероятностью переломов, в том числе среди мужчин старше 50 лет, рекомендуется скрининг с использованием FRAX®-алгоритма. Всем пациентам с ИМ проводили персональную оценку вероятности развития основных патологических переломов в ближайшие 10 лет по результатам FRAX®-метода. Выявлена низкая 10-летняя вероятность развития основных патологических переломов – в среднем 6,0±2,9%, без данных о МПК. Только у 7 (13,2%) пациентов диагностирована средняя вероятность развития переломов – от 11 до 14%. Также не была достигнута точка терапевтического вмешательства, при которой следует начинать терапию ОП. Однако, по данным современной литературы, считается, что FRAX®-метод имеет ряд несовершенств. Так, не учитываются влияние вторичных причин на развитие ОП, наличие СД, дозы принимаемых глюкокортикоидов и других препаратов, а также многие другие факторы риска развития ОП [6].

Обсуждение

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний, развития и профилактики острого ИМ имеет такое же важное значение, как и профилактика ОП. Эти заболевания объединяют такие факторы риска, как снижение СКФ, гиподинамия, курение, наличие СД, возраст старше 65 лет. Кроме того, костная ткань и сосуды имеют общие молекулярно-морфологические свойства. Кальцинаты сосудистой стенки по своему составу напоминают строение кости (соли кальция, остеокальцин). Интересно, что бета-блокаторы – основные антиангинальные и антигипертензивные препараты, которые активно используются при лечении ИМ, – могут угнетать активность остеокластов и тормозить развитие ОП [4]. В отличие от минерализации костей, сосудистая кальцификация является патологическим процессом, который формируется в результате появления в сосудистой стенке клеток с остеогенными свойствами. Это ведет к отложению кальция в интима, появлению атероматозных бляшек с плотной покрышкой, увеличению жесткости сосудистой стенки [8, 9]. Эти процессы считаются независимым предиктором кардиоваскулярных событий [10].

У больных ИМ были выявлены такие важные факторы риска ОП, как недостаточное употребление молочной пищи (37,7%), предшествующие переломы после 50 лет (43,4%), снижение СКФ <90 мл/мин (96,2%), гиподинамия (67,9%), СД (11,3%). Мы установили, что, по данным анкетирования, высокий риск развития переломов имеют 49,1% пациентов с ИМ. Это требует проведения более тщательной диагностики ОП с использованием биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования, денситометрии. В на-

шем исследовании показана взаимосвязь между коронарным стенозом и риском развития ОП и костных переломов. Так, при высоком риске переломов стеноз коронарных артерий составил $56,4 \pm 23,2\%$, при низком риске – $37,7 \pm 23,8\%$ ($p=0,02$). Значения ОХС и ХС ЛПНП были достоверно выше при высоком риске развития переломов, чем при низком ($p=0,011$ и $p=0,0007$ соответственно). Это объясняется тем, что дислипидемия является одним из ведущих факторов риска кальцификации сосудистой стенки. Модифицированные ЛПНП подавляют дифференцировку остеобластов в ткани сосудов, понижают их активность, таким образом снижается МПК. ХС ЛПНП, приводя к атероматозу и стенозу сосудов, питающих кости и надкостницу, также снижают процессы остеогенеза [11, 12].

Известно, что ОП встречается у мужчин реже и в более позднем возрасте, чем у женщин, и в 40% случаев имеет вторичные причины. Диагностика ОП у мужчин старше 50 лет основывается не только на результатах денситометрии, но и на сведениях о перенесенных ранее низкоэнергетических переломах [13]. Более низкая частота ОП и переломов у мужчин по сравнению с женщинами объясняется особенностями строения костной ткани, менее интенсивными процессами костной резорбции (нет резкого снижения уровня половых гормонов), более развитой мышечной массой [14]. В нашем исследовании выявлена преимущественно низкая вероятность развития основных патологических переломов в ближайшие 10 лет по результатам FRAX®-метода (6,0%). Только 9,4% пациентов имели средний риск. Такое отличие от результатов анкетирования может быть

связано с тем, что при использовании FRAX®-алгоритма не учитываются многие факторы риска ОП (доза глюкокортикоидов, количество сигарет и алкоголя, влияние СД2 на риск переломов), т.е. алгоритм имеет ограничения, требующие клинического суждения врача; при наличии у пациента множественных переломов риск последующих переломов будет занижен [6, 15].

Выводы

1. У 49,1% пациентов мужского пола в возрасте до 65 лет с острым ИМ доказан высокий риск развития ОП и основных патологических переломов.

2. Выявлена достоверная взаимосвязь между риском развития ОП и процессами атерогенеза: стенозом коронарных артерий, уровнем ОХС и ХС ЛПНП. ОП, наряду с дислипидемией и снижением СКФ, может входить в состав сердечно-сосудистого континуума.

3. У мужчин в возрасте до 65 лет для оценки риска развития низкоэнергетических переломов необходимо учитывать все факторы и вторичные причины формирования ОП. При выявлении высокого риска переломов необходимо исследование маркеров костеобразования и костной резорбции, проведение денситометрии для решения вопроса о назначении терапии ОП.

4. Терапия бета-блокаторами и гиполипидемическими препаратами может предупреждать развитие и прогрессирование ОП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИстр Острого и Инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595
Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologia*. 2021;61(6):41-51. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595 (in Russian).
- Лесняк О.М., Торопцова Н.В., ред. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 25 с.
Lesnyak O.M., Toroptsova N.V., eds. Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of osteoporosis. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 25 p. (in Russian).
- Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(8):1059-63.
- Федорченко И.Л., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз: что общего? *Терапевтический архив*. 2014;86(5):116-9.
Fedorchenko I.L., Nebieridze D.V., Safarian A.S. et al. Cardiovascular diseases and osteoporosis: What is common? *Therapeutic Archive*. 2014;86(5):116-9 (in Russian).
- Кукес В.Г., Аникин Г.С., Минина Е.С. Остеопороз в практике врача-терапевта: роль альфакальцитриола. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(3):47-51.
Kukes V.G., Anikin G.S., Minina E.S. Osteoporosis in the practice of a therapist: the role of alfacalcidol. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;(3):47-51 (in Russian).
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. DOI: 10.14341/osteo12930
Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. DOI: 10.14341/osteo12930 (in Russian).
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):250-97. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250-97. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471 (in Russian).
- Angelovich TA, Hearps AC, Jaworowski A. Inflammation-induced foam cell formation in chronic inflammatory disease. *Immunol Cell Biol* 2015;93(7):683-93.
- Buckley ML, Ramji DP. The influence of dysfunctional signaling and lipid homeostasis in mediating the inflammatory responses during atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1857(7):1498-510.
- Kanwar SS, Stone GW, Singh M et al. Acute coronary syndromes without coronary plaque rupture. *Nat Rev Cardiol* 2016;13(5):257-65.
- Parhamy F, Tintut Y, Beamer WG et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001;16(2):182-8.
- Parhamy F, Morrow FD, Balucan J et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):680-7.

13. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., ред. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 272 с.
Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I., eds. Osteoporosis. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 272 p. (in Russian).
14. Лесняк О.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза у мужчин в амбулаторной практике. *Российский семейный врач*. 2017;21(4):39-44. DOI: 10.17816/RFD2017139-44

- Lesnyak O.M. Current issues of diagnosis and treatment of osteoporosis in men in general practice. *Russian Family Doctor*. 2017;21(4):39-44. DOI: 10.17816/RFD2017139-44 (in Russian).
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(4):385-97.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Базина Ирина Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: billy_boss@mail.ru; ORCID 0000-0002-3886-8943

Козырев Олег Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: oako2@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9715-5532

Дехнич Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Силкина Юлия Алексеевна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: juliasolzzz@yandex.ru; ORCID 0009-0006-1485-9256

Полоник Алена Сергеевна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: alien_poloniyaug@mail.ru; ORCID 0009-0005-1897-6698

Акаев Денис Игоревич – студент 6-го курса ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: denakaev4729@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7065-1613

Синицкий Алексей Викторович – зав. отд-нием неотложной кардиологии № 2 ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: Avs1991@mail.ru

Павлова Марина Владимировна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: wedmashka007@rambler.ru; ORCID 0009-0000-4485-1964

Поступила в редакцию: 22.04.2025

Поступила после рецензирования: 11.05.2025

Принята к публикации: 05.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina B. Bazina – Cand. Sci. (Med.), Smolensk State Medical University. E-mail: billy_boss@mail.ru; ORCID 0000-0002-3886-8943

Oleg A. Kozyrev – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Smolensk State Medical University. E-mail: oako2@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9715-5532

Natalya N. Dekhnich – Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Additional Professional Education and Development of Regional Health, Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Yulia A. Silkina – 6th year Student, Smolensk State Medical University. E-mail: juliasolzzz@yandex.ru; ORCID 0009-0006-1485-9256

Alena S. Polonik – 6th year Student, Smolensk State Medical University. E-mail: alien_poloniyaug@mail.ru; ORCID 0009-0005-1897-6698

Denis I. Akaev – 6th year Student, Smolensk State Medical University. E-mail: denakaev4729@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7065-1613

Aleksey V. Sinitskiy – Head of the Emergency Cardiology Department No. 2, Clinical Emergency Hospital. E-mail: Avs1991@mail.ru

Marina V. Pavlova – Assistant, Smolensk State Medical University. E-mail: wedmashka007@rambler.ru; ORCID 0009-0000-4485-1964

Received: 22.04.2025

Revised: 11.05.2025

Accepted: 05.06.2025



ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ^{2,3}



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА



500 мг

+



500 мг

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ



1000 мг

+



1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг

+



1000 мг

Базовая информация о препарате Ранекса от 12.09.2025.

Действующее вещество: ранолазин, дозировка 500 мг и 1000 мг. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). Препарат Ранекса показан к применению у взрослых. **Режим дозирования и способ применения:** Таблетки препарата Ранекса следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза ранолазина составляет 2000 мг. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона; беременность; период грудного вскармливания.

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП). ² Alexopoulos D, Kochiadakis G, Afthonidis D, et al. Ranolazine reduces angina frequency and severity and improves quality of life: Observational study in patients with chronic angina under ranolazine treatment in Greece (OSCAR-GR). Int J Cardiol. 2016;205:111-116. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.180. ³ Diedrichs H, Wollenberg U, Schmerbach K, et al. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6. doi:10.4172/2155-9880.1000412.

← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса®

Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. RU_Ran_05_2025_v1_print, одобрен 14.10.2025

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

РЕКЛАМА



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Клинический случай

Ранее не диагностированное нарушение обмена тирозина – алкаптонурия (клинический случай)

Н.М. Никитин¹, М.А. Громова^{2,4✉}, М.А. Болотников³, Е.С. Бирюк⁴¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;³ ООО «Клиника Будь Здоров», Москва, Россия⁴ АО «К+31 Запад», Москва, Россия

✉ m.igarasi@yandex.ru

Аннотация

Алкаптонурия (АЛК) – это редкое нарушение обмена веществ в катаболическом пути фенилаланина и тирозина, которое характеризуется избыточным выделением гомогентизиновой кислоты с мочой, охронозом и артропатией позвоночника и крупных суставов. Популяционная частота АЛК – 1 случай на 250 тыс. – 1 млн человек. Аутосомно-рецессивный характер наследования, который часто не дает семейного накопления, позднее развитие клинической симптоматики (после 40 лет) приводят к тому, что практические врачи, редко встречаясь с указанной патологией и не имея указаний на семейный или врожденный характер заболевания, затрудняются в постановке диагноза. Необходимо повышать информированность специалистов здравоохранения о симптомах АЛК, методах диагностики и особенностях ведения пациентов с данным заболеванием. В этой статье мы описываем случай 59-летнего мужчины с выраженными клиническими проявлениями АЛК.

Ключевые слова: алкаптонурия, артрит, темная моча, гомогентизиновая кислота, пигментация, врожденные нарушения метаболизма, клинический случай.

Для цитирования: Никитин Н.М., Громова М.А., Болотников М.А., Бирюк Е.С. Ранее не диагностированное нарушение обмена тирозина – алкаптонурия (клинический случай). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 94–100. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00698

Clinical Case

Previously undiagnosed tyrosine metabolism disorder – alkaptonuria (a clinical case)

Nikita M. Nikitin¹, Margarita A. Gromova^{2,4✉}, Mikhail A. Bolotnikov³, Ekaterina S. Biryuk⁴¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;³ Klinika Bud' Zdorov, LLC, Moscow, Russia;⁴ JSC "K+31 West", Moscow, Russia

✉ m.igarasi@yandex.ru

Abstract

Alkaptonuria is a rare metabolic disorder in the catabolic pathway of phenylalanine and tyrosine, which is characterized by excessive release of homogentisic acid in the urine, ochronosis and arthropathy of the spine and large joints. The population frequency of alkaptonuria is 1 case per 250,000 – 1,000,000 people. The autosomal recessive nature of inheritance, which often does not result in family accumulation, and the late development of clinical symptoms (after 40 years) lead to practitioners rarely encountering this pathology and not having indications of familial or congenital nature of the disease makes it difficult to make a diagnosis. It is necessary to raise awareness among healthcare professionals about the symptoms of alkaptonuria, diagnostic methods, and management of patients with this disease. In this article, we describe the case of a 59-year-old man with severe clinical manifestations of alkaptonuria.

Keywords: alkaptonuria, arthritis, dark urine, homogentisic acid, pigmentation, congenital metabolic disorders, clinical case.

For citation: Nikitin N.M., Gromova M.A., Bolotnikov M.A., Biryuk E.S. Previously undiagnosed tyrosine metabolism disorder – alkaptonuria (a clinical case). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 94–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00698

Введение

Алкаптонурия (АЛК; син. гомогентизиновая ацидурия) – редкое метаболическое аутосомно-рецессивное заболевание катаболического пути фенилаланина и тирозина, характеризующееся накоплением гомогентизиновой кислоты (ГТК; англ. homogentisic acid oxidase, HGA) в организме, особенно в соединительных тканях (хрящах, сухожилиях и связках) [1]. АЛК вызвана мутациями в гене гомогентизатной 1,2-диоксигеназы (homogentisate 1,2-dioxygenase, HGD), которые приводят к недостаточной активности фермента HGD [2, 3]. Кроме

того, при этом заболевании избыточный уровень ГТК превращается в полимерный меланиноподобный пигмент, который связывается со всеми соединительными тканями в патофизиологическом процессе, называемом охронозом [4]. Общее количество выявленных мутаций, вызывающих АЛК, по всему миру составляет более 200 различных вариантов, актуальную информацию можно найти в базе данных мутаций, вызывающих АЛК [5].

Основные клинические проявления заболевания – темная моча, которая обычно присутствует с рождения, охроноз (сине-черная пигментация соединительных

тканей) и охронотическая артропатия, поражающая крупные суставы, несущие вес тела, и позвоночник, деформирующая после 30 лет [6]. Осложнения АЛК начинаются после 50 лет и включают образование камней (в почках, простате, желчном пузыре и слюнных железах), а также поражение сердечных клапанов, в частности аортального клапана [7]. Охроноз не влияет на продолжительность жизни пациентов, но резко снижает ее качество.

В Российской Федерации заболевание отнесено к орфанным (менее 10 случаев на 100 тыс. населения), опубликованы единичные наблюдения таких пациентов, но данных о распространенности АЛК нет [8–10].

В этой статье мы приводим пример запущенного случая АЛК с типичными проявлениями, описываем клинические, биохимические данные и результаты лучевой диагностики с целью повышения информированности специалистов здравоохранения о такой патологии.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 1966 г.р., обратился амбулаторно на прием к ревматологу с жалобами на ноющие боли в области левого коленного сустава, усиливающиеся при нагрузке, припухание в области левого коленного сустава, ограничение движений (ходьба с тростью), «хруст», тугоподвижность в суставах и «щелканье» в пальцах кистей.

Анамнез заболевания. Со слов больного, по рассказам родных тетюшек, в грудном возрасте родственники замечали темные разводы на пеленках. Старшее поколение упрекало мать больного в неумении стирать детские пеленки, хотя разводы невозможно было ничем отбелить. Моча с рождения темнела на свету. Во взрослом возрасте стали проявляться пигментация и уплотнение ушных раковин. Коллеги говорили, что «уже доработался до синих ушей и пора идти отдыхать». Цвет выделяемой ушной серы – темно-коричневый. После 30 лет стали беспокоить боли, «хруст» в крупных (коленных, тазобедренных, плечевых) суставах и поясничном отделе позвоночника, появилась скованность движений. В настоящий момент гибкость позвоночника отсутствует, при наклоне «спина двигается как единая плита». Рост снизился со 180 см (20 лет) до 173 см (59 лет). Периодически беспокоят ощущения отечности кистей, «щелканье» в пальцах. С описанными жалобами обратился на прием к терапевту, предварительно выставлен диагноз генерализованного остеоартрита, рекомендован прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при боли, хондропротекторов курсами 2 раза в год. Пациент направлен к ревматологу для исключения системного заболевания соединительной ткани.

Анамнез жизни. Более 20 лет страдает синдромом обструктивного апноэ сна, с марта 2024 г. – СИПАП-терапия. Семейный анамнез не отягощен. Перенесенные операции: в 2016 г. – остеосинтез по поводу перелома концевой фаланги IV пальца левой кисти. Эпидемиологический анамнез не отягощен. Аллергологический

Рис. 1. Охроноз и деформация ушных раковин пациента С.
Fig. 1. Ochronosis and auricle deformation in patient S.

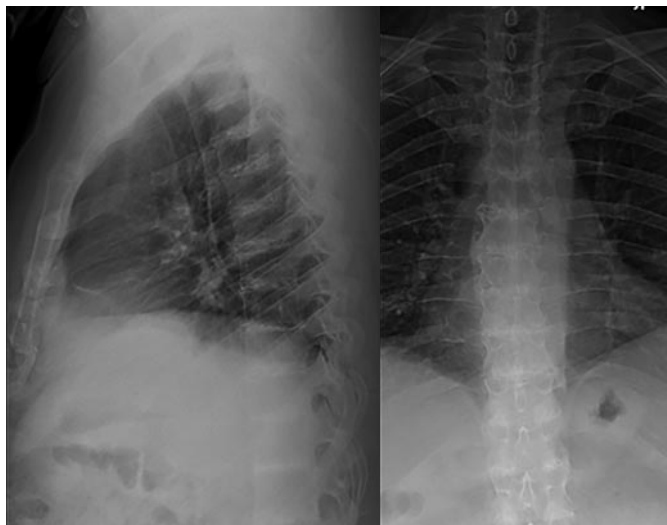


анамнез: пыль, кошачья шерсть – бронхообструкция, пыльца сорных трав – ринит, конъюнктивит.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное. Рост – 173 см; масса тела – 100 кг; индекс массы тела – 33,4 кг/м² (ожирение 1-й степени). Температура тела – 36,6 °С. Множественные телеангиоэктазии на груди; признаки атопии кожи в области голеней, периферических отеков нет, пастозность лица, голеней. Ушные раковины в хрящевой части с голубым оттенком (рис. 1). Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, не спаяны с окружающими тканями. Дыхание через нос свободное. Границы легких не изменены. Частота дыхательных движений – 19 в минуту. Перкуторно: по всем полям легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, в том числе и при форсированном дыхании. Пальпация грудной клетки безболезненная. Сатурация кислорода – 97%. Область сердца и крупных сосудов не изменена, патологические пульсации не определяются. Тоны сердца ритмичные, звучные. Патологические шумы не определяются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 в минуту. Артериальное давление (АД) – 130/82 мм рт. ст. Зев спокоен. Миндалины не увеличены, чистые. Язык влажный. Живот правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Симптом Орнтера отрицательный. Симптомов раздражения брюшины нет. Пальпация области почек безболезненна. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный.

Локальный статус. Ходит с опорой на трость, походка с шадящей хромотой на левую ногу. Деформация оси левой конечности в коленном суставе кнутри. Гипотрофия четырехглавой мышцы слева. Кожа над коленным суставом не изменена. Пальпация суставной щели болезненная, больше по внутренней поверхности. Движения в левом коленном суставе: разгибание 175°, сгибание 90°, ограничены болью в крайних точках амплитуды, сопровождаются крепитацией. Симптомы недостаточности капсульно-связочного аппарата коленного

Рис. 2. Рентгенография грудного отдела позвоночника пациента С.
Fig. 2. Thoracic spine X-ray of patient S.



сустава отрицательные. Кровоснабжение, иннервация в дистальных отделах конечности не нарушены. Боль по визуальной аналоговой шкале – 70 мм. Синовит левого коленного сустава. Интраартикулярный хруст в коленных суставах. Контрактура левого голеностопного сустава. Сгибательная контрактура IV пальца правой кисти. Грудной кифоз, шейный и поясничный лордоз сглажены. Пальпация остистых отростков и паравerteбральных точек умеренно болезненна во всех отделах позвоночника. Длинные мышцы спины напряжены в поясничном отделе. Амплитуда движений в шейном и поясничном отделах позвоночника снижена.

Лабораторная диагностика. В анализах мочи: протеинурия – суточная экскреция белка в моче 1503 мг, белок в моче – 884,4 мг/л, бактерии, слизь – немного, эритроциты – до двух в поле зрения. В анализах крови выявлены повышенные показатели воспаления: С-реактивный белок – 7,44 мг/л, СОЭ – 23 мм/ч; дислипидемия (холестерин – 6,3 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 4,56 ммоль/л), гиперурикемия (393,2 мкмоль/л).

Выполнено *инструментальное обследование* с применением лучевых методов диагностики.

На рентгенограммах грудного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях (рис. 2) травматических изменений не выявлено. Физиологический грудной кифоз сохранен. Ось отдела отклонена вправо (угол сколиоза 7° по Коббу на вершине Th_{VIII}). Межпозвонковые пространства снижены, кортикальные пластинки тел позвонков склерозированы, утолщены, определяются зоны уплотнения от межпозвонковых пространств (кальцификация?). Тела позвонков равномерные по высоте (на высоте кифоза определяется снижение высоты тел позвонков в передних отделах, больше данных, свидетельствующих о дистрофических изменениях). По передним и боковым краям тел позвонков – краевые остеофиты. Определяются сужение суставных щелей дугоотростчатых суставов, склероз субхондральных от-

Рис. 3. Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента С.
Fig. 3. Lumbosacral spine X-ray of patient S.



делов. Заключение: рентгенологическая картина дегенеративно-дистрофических изменений грудного отдела позвоночника. Спондилез. Сколиоз. Спондилоартроз. Хондрокальциноз?

На рентгенограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях (рис. 3) травматических изменений не выявлено. Физиологический лордоз сглажен. Ось отдела незначительно отклонена влево. Межпозвонковые пространства снижены, кортикальные пластинки тел позвонков склерозированы, утолщены, определяются зоны уплотнения от межпозвонковых пространств (кальцификация?). Тела позвонков равномерные по высоте. По передним и боковым краям тел позвонков – краевые остеофиты. Определяются сужение суставных щелей дугоотростчатых суставов, склероз субхондральных отделов. Заключение: рентгенологическая картина дегенеративно-дистрофических изменений грудного отдела позвоночника. Спондилез. Сколиоз. Спондилоартроз. Хондрокальциноз?

Рентгенография коленных суставов и кистей: на рентгенограммах правого и левого коленных суставов в прямой и боковой проекциях костных травматических и деструктивных изменений не выявлено. Рентгеновские суставные щели правого и левого коленного суставов неравномерно невыраженно сужены, более значимо со стороны медиальных мыщелков. Межмыщелковые бугорки не деформированы. Определяются умеренно выраженные краевые костные разрастания. Надколен-

ники расположены срединно, контуры их неровные за счет умеренно выраженных краевых остеофитов, четкие. Суставные щели феморопателлярных суставов неравномерно сужены, более выражено в правом суставе. Определяется субхондральный склероз. Достоверно костных эрозий не определяется. В проекции параартикулярных мягких тканей патологии не выявлено. На рентгенограммах костей правой и левой кисти в прямой проекции костных травматических и деструктивных изменений не выявлено. Соотношение костей в лучезапястных суставах, суставах запястья, пясти и фаланг пальцев правильное. В I пястной кости левой кисти, в том числе субхондрально, определяются просветления костной ткани (могут соответствовать кистам). Определяется выраженное неравномерное сужение суставной щели дистального межфалангового сустава IV пальца левой кисти, суставная щель практически не прослеживается. Определяются субхондральный склероз, невыраженные краевые костные разрастания. Остальные визуализируемые суставные щели обеих кистей достаточно равномерные, не сужены. Определяются краевые костные заострения. В окружающих мягких тканях патологических изменений не выявлено. Достоверно костных эрозий не определяется. Заключение: коленные суставы – рентгенологическая картина артроза коленных и феморопателлярных суставов II стадии по Келлгрену–Лоуренсу; кисти – рентгенологические признаки артроза дистального межфалангового сустава IV пальца левой кисти IV стадии по Келлгрену–Лоуренсу.

Рентгенография левого голеностопного сустава: рентгенологические признаки артроза левого голеностопного сустава. Пяточная «шпора».

Рентгенография тазобедренных суставов: рентгенологические признаки артроза тазобедренных суставов II стадии по Келлгрену–Лоуренсу, артроза крестцово-подвздошных сочленений, лобкового симфиза. Сглаженность субкапитальных переходов проксимальных отделов бедренных костей с обеих сторон, может соответствовать фемороацетабулярному импиджменту по сат-типу.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей левой кисти: при исследовании мягких тканей ладонной поверхности правой кисти дополнительных образований и структур не визуализируется. Обращает на себя внимание: сухожилие сгибателя IV пальца неравномерной толщины, от 4,4 до 6,5 мм, несколько неоднородной структуры, на уровне ладони по контуру сухожилия (вероятно, в сухожильном влагалище) визуализируется небольшая анэхогенная зона размером 2×4 мм, при цветном доплеровском картировании – аваскулярная (зона отека). Заключение: эхографические признаки утолщения сухожилия сгибателя IV пальца правой кисти, теносиновита сухожилия IV пальца правой руки.

УЗИ коленного сустава: синовиальная оболочка до 4 мм, достаточно васкуляризирована. Надколенник несколько неровный. Собственная связка деформирована

выраженным выпотом 35×15 мм. Боковая латеральная связка утолщена, лоцируется неоднородный выпот 22×6 мм. Боковая медиальная связка утолщена, лоцируется неоднородный линейный выпот. Общий объем жидкости не менее 10 мл. Эхографические признаки теносиновита.

Магнитно-резонансная томография (МРТ): МРТ-картина артроза левого коленного сустава 3-й степени, комбинированного повреждения медиального мениска (Stoller 3b), застарелое повреждение латерального мениска, хондромалиция надколенника 4-й степени, медиального мыщелка бедренной кости 4-й степени, дегенеративно-дистрофические изменения передней крестообразной связки, тендинит сухожилия четырехглавой мышцы, выпот в полости сустава, отек мягких тканей.

Консультирован травматологом-ортопедом, диагноз: застарелый разрыв сухожилия передней большеберцовой мышцы левой голени. Контрактура левого голеностопного сустава. Полиостеоартроз. Посттравматический артроз дистального межфалангового сустава IV пальца левой кисти 3-й степени. Стенозирующий лигаментит IV пальца правой кисти. Левосторонний медиальный гонартроз 3-й степени, рекомендовано одномоментное эндопротезирование левого коленного сустава.

Проведена операция – эндопротезирование левого коленного сустава с установкой одномоментного эндопротеза (рис. 4).

Эхокардиография (ЭхоКГ): уплотнение аорты, кольца и створок аортального клапана.

УЗИ брахиоцефальных артерий: эхографические признаки начальных атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне (локальное утолщение стенки в устье правой подключичной артерии, в бифуркации обеих общих сонных артерий).

УЗИ почек: эхографические признаки конкремента левой почки.

Консультирован урологом. В анамнезе самостоятельное выделение конкремента с мочой. Простатический специфический антиген (ПСА) свободный – норма, ПСА общий – норма, соотношение ПСА свободный / ПСА общий – 29,7% (норма – 15,0–70,0). Установлен диагноз: мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, стадия ремиссии.

Консультирован нефрологом в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, был впервые госпитализирован в нефрологическое отделение в связи с нарастанием в анализах протеинурии до субнефротического уровня (1,5 г/л) для уточнения характера поражения почек. По совокупности жалоб, анамнестических данных, объективного исследования, рентгенологических данных наиболее вероятным диагнозом является АЛК (охроноз). Для верификации диагноза выполнено исследование мочи с определением уровня ГГК. При обследовании в клинике: функция по-

Рис. 4. Макроскопическая картина охроноза левого коленного сустава больного С. Окрашивание в черный цвет менисков и хрящевой ткани. Эндопротезирование левого коленного сустава с установкой одномыщелкового эндопротеза.

Fig. 4. Macroscopic features of ochronosis in the left knee joint of patient S. The meniscus and cartilage tissue are stained black. Left knee replacement involving unicompartmental endoprosthesis installation.



чек сохранена, мочевой осадок представлен следовой протеинурией, гематурии нет, данных, свидетельствующих о гломерулярной патологии, не выявлено. Наиболее вероятным представляется диагноз: хронический тубулоинтерстициальный нефрит смешанного генеза, лекарственный (НПВП-ассоциированный), в сочетании с метаболическими нарушениями – гиперурикемия, алкаптонурия.

Выполнен анализ мочи на органические кислоты методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией: ГГК – 1027,47 мМ/М CRE (референсные значения <10 мМ/М CRE).

Выявление ГГК в моче в сочетании с характерной триадой (гомогенизурия, охроноз, остеоартропатия) делает диагноз АЛК достоверным.

Консультирован генетиком ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», диагноз: алкаптонурия (охроноз) с поражением осевого скелета (межпозвоночных дисков), суставов (вторичный генерализованный остеоартроз с преимущественным поражением тазобедренных, коленных суставов и мелких суставов кистей), сухожилий (тендинопатии, осложненные спонтанными разрывами; застарелый разрыв сухожилия передней большеберцовой мышцы левой голени; контрактура левого голеностопного сустава; посттравматический артроз дистального межфалангового сустава IV пальца левой кисти 3-й степени; стенозирующий лигаментит IV пальца правой кисти), хрящей ушных раковин. Хроническая болезнь почек С2А2 (расчетная скорость клубочковой фильтрации – 63,86 мл/мин/1,73 м²). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит смешанного генеза [в рамках нарушения обмена тирозина – алкаптонурия (охроноз), гиперурикемии в сочетании с НПВП-ассоциированным повреждением]. Мочекаменная болезнь.

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» в настоящий момент проводится полный анализ гена *HGD* для выявления варианта мутации при АЛК.

Обсуждение

В этой статье мы рассказали о нашем опыте работы с пациентом, у которого был запущенный случай АЛК, ранее не диагностированной. Поскольку диагноз был поставлен в относительно позднем возрасте (59 лет), основные характерные признаки заболевания, такие как поражение позвоночника, тазобедренных и коленных суставов, а также типичные рентгенологические признаки уже присутствовали.

Охронотическая спондилоартропатия является наиболее распространенным осложнением повреждения почек. Это происходит из-за отложения охронотического пигмента в межпозвоночных дисках и суставных хрящах крупных суставов [11]. Поражение позвоночника при АЛК следует дифференцировать с анкилозирующим спондилитом и первичным деформирующим спондилезом.

Охронотическая спондилоартропатия похожа на анкилозирующий спондилит по степени поражения позвоночника и крупных суставов, однако она отличается тем, что не затрагивает крестцово-подвздошные сочленения и не сопровождается кольцевидной оссификацией, синдесмозом или «бамбукообразным» позвоночником, которые характерны для анкилозирующего спондилита [12, 13]. От деформирующего спондилеза заболевание отличается склонностью к анкилозированию позвоночника, кальцификацией межпозвоночных дисков, поражением симфиза. Изменения в позвоночнике, возникающие при повреждении почек, включают

сильную кальцификацию межпозвонковых дисков, сужение межпозвонковых промежутков и склероз, в первую очередь в грудопоясничном отделе позвоночника, а не в пояснично-крестцовом [14]. Кальцификация межпозвонковых дисков выражена на периферии и, как правило, не затрагивает центральное пульпозное ядро с его пластинчатой структурой [15]. Поражение крупных периферических суставов обычно происходит спустя годы после поражения позвоночника, а мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные, локтевые и голеностопные суставы поражаются редко. Чаще всего в процесс вовлекаются коленные и тазобедренные суставы, и при остром повреждении почек в этих суставах часто наблюдается быстрое ухудшение состояния [16]. Клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса у больных отсутствуют.

Эффективного лечения АЛК не существует. То, что предлагается в настоящее время, носит в основном поддерживающий характер и включает генетическое консультирование, обезболивание НПВП, физиотерапию, лечебную физкультуру. В литературе сообщалось, что следует избегать продуктов с высоким содержанием фенилаланина и тирозина [17, 18]. В нескольких исследованиях также было высказано предположение, что может быть полезен витамин С, поскольку он препятствует окислению ГГК, тем самым предотвращая отложение охронотических пигментов [19]. Однако ни одно клиническое исследование не показало долгосрочную эффективность этих методов. В качестве потенциального средства для лечения тирозинемии применяется нитизинон. Экскреция ГГК с мочой при его применении заметно снижается, но долгосрочная клиническая эффективность и безопасность этого препарата также не были доказаны [20]. Рассматривается возможность применения N-ацетилцистеина как вещества, влияющего на антиоксидантные биомолекулы. В тяжелых случаях, с целью уменьшения болевого синдрома, требуется хирургическое вмешательство для замены разрушенных суставов. Результаты эндопротезирования крупных суставов у пациентов с алкаптонурическим охронозом сравнимы с результатами при остеоартрозах, не связанных с АЛК [21, 22].

Пациенту С. были даны рекомендации:

1. Избегать необоснованного приема лекарственных средств, ограничить прием нефротоксичных лекарственных препаратов (курсовой прием НПВП, нефротоксичные антибиотики, рентгеноконтрастные препараты).
2. Избегать переохлаждений, контактов с инфекционными больными. Своевременно лечить инфекционные заболевания.
3. Соблюдать адекватный водный режим (не менее 1,5 л в сутки равномерно в течение дня) под контролем суточного диуреза, массы тела.
4. Соблюдение диеты и медикаментозная терапия:
 - диета с ограничением продуктов, богатых тирозином и фенилаланином;

- прием заменителей белка (аминокислотных смесей без содержания тирозина и фенилаланина) при развитии белковой недостаточности;
- ограничение соли до 5 г/сут. Исключить соленья, полуфабрикаты, колбасные изделия. Готовить без соли, готовые блюда не досаливать; при переносимости строгой бессолевой диеты допускается немного подсолить готовые блюда. При отсутствии противопоказаний со стороны системы пищеварения можно использовать специи, пряности, чтобы пища не казалась пресной;
- витамин С (аскорбиновая кислота) по 100 мг утром и вечером;
- для купирования болей в суставах предпочтительно использовать парацетамол в таблетках по 500 мг в режиме «по требованию», не превышая максимальной допустимой суточной дозы в 2000 мг (4 таблетки);
- периндоприл 4 мг 1 раз в день под контролем АД;
- бисопролол 5 мг 1 раз в день под контролем ЧСС;
- тамсулозин 0,4 мг 1 раз в день;
- фебуксостат 40 мг 1 раз в день;
- выполнение ЭхоКГ не реже 1 раза в 12 мес;
- контроль общего белка и альбумина крови 1 раз в месяц;
- в качестве дополнительной терапии может обсуждаться назначение нитизинона по 5–10 мг/сут при прогрессировании заболевания.

Заключение

Приведенный нами клинический пример полностью соответствует данным литературы. У пациента с АЛК выявлены наличие ГГК в моче, охроноз ушных раковин, охронотическое поражение крупных суставов и позвоночника, которое было причиной развития торпидного болевого синдрома, ставшего показанием к проведению оперативного лечения. Интраоперационные изменения в левом коленном суставе также подтвердили диагноз.

Врачи, занимающиеся лечением пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, должны знать об этом редком генетическом заболевании, особенно если дегенеративная артропатия прогрессирует гораздо быстрее, чем можно было бы ожидать в возрасте пациента. Практикующим врачам важно иметь настороженность в отношении данной патологии. Необходимо повышать информированность специалистов здравоохранения о методах диагностики, профилактики и особенностях ведения пациентов с данными состояниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Литература / References

- Rovenský J et al. (eds). Alkaptonuria and Ochronosis. Springer; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-15108-3_25
- Aquaron R. Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder. *Indian J Biochem Biophys* 2013 Oct;50(5):339-44. URL: <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/22650>
- Gallagher JA, Dillon JP, Sireau N et al. Alkaptonuria: An example of a «fundamental disease» – A rare disease with important lessons for more common disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2016, Apr;52:53-7. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.02.020
- Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). *J Inherit Metab Dis* 2011 Dec;34(6):1127-36. DOI: 10.1007/s10545-011-9363-z
- Orphanet. URL: <https://www.orpha.net/>
- Nemethova M, Radvanszky J, Kadasi L et al. Twelve novel HGD gene variants identified in 99 alkaptonuria patients: focus on 'black bone disease' in Italy. *Eur J Hum Genet* 2016, Jan;24(1):66-72. DOI: 10.1038/ejhg.2015.60
- Ranganath L, Taylor AM, Shenkin A et al. Identification of alkaptonuria in the general population: a United Kingdom experience describing the challenges, possible solutions and persistent barriers. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:723-30. DOI: 10.1007/s10545-011-9282-z
- Близнюков В.В., Коваленко А.Н., Румакин В.П. Вторичный деформирующий гонартроз на фоне охроноза (случай из клинической практики). *Травматология и ортопедия России*. 2013;(2):111-5. DOI: 10.21823/2311-2905-2013-2-111-115
Bliznyukov V.V., Kovalenko A.N., Rumakin V.P. Knee degenerative osteoarthritis secondary to ochronosis (case report). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013;(2):111-5. DOI: 10.21823/2311-2905-2013-2-111-115 (in Russian).
- Горожанин А.В., Кузин А.В., Блудов А.Б. и др. Тяжелое поражение позвоночника при алкаптонурии. Описание клинического случая. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021;85(5):104-9. DOI: 10.17116/neiro202185051104
Gorozhanin A.V., Kuzin A.V., Bludov A.B. et al. Severe spine lesion following alkaptonuria. Case report. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2021;85(5):104-9. DOI: 10.17116/neiro202185051104 (in Russian, in English).
- Сердюк А.В., Ковражкина Е.А., Кулькова А.О. Алкаптонурия у пациента с вертебрально-базиллярной недостаточностью: описание случая и обзор литературы. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):51-5. Serdiuk A.V., Kovrazhkina E.A., Kulikova A.O. Alcaptonuria patient with vertebrobasilar insufficiency: case report and literature review. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):51-5 (in Russian).
- O'Brien WM, La Du BN, Bunin JJ. Biochemical, pathologic, and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy. Review of world literature. *Am J Med* 1963;34:813-38.
- Jafri K, Gensler LS, Link TM. Clinical images: Ochronotic arthropathy. *Arthritis Rheum* 2017;69(11):2208. DOI: 10.1002/art.40184
- Ranga U, Aiyappan SK, Shanmugam N, Veeraiyan S. Ochronotic spondyloarthropathy. *J Clin Diagn Res* 2013;7(2):403-4. DOI: 10.7860/JCDR/2013/4308.2782
- Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Severe osteoarthritic manifestations of ochronosis. *Z Rheumatol* 2014;73(5):420-3. DOI: 10.1007/s00393-013-1343-215
- Millucci L, Bernardini G, Spreafico A et al. Histological and ultrastructural characterization of alkaptonuric tissues. *Calcif Tissue Int* 2017;101(1):50-64. DOI: 10.1007/s00223-017-0260-9
- Раденска-Лоповок С.Г., Тимакова А.А., Кузин А.В., Мурылев В.Ю. Алкаптонурия – морфологические изменения тканей суставов. Обзор литературы и собственные наблюдения. *Архив патологии* 2020;82(4):41-6. DOI: 10.17116/20208204141
Radenska-Lopovok S.G., Timakova A.A., Kuzin A.V., Murylev V.Yu. Alkaptonuria – morphological lesions of articular tissues. Literature review and case report. *Russian Journal of Archive of Pathology* 2020;82(4):41-6. DOI: 10.17116/20208204141 (in Russian).
- de Haas V, Carbasius Weber EC, de Klerk JB et al. The success of dietary protein restriction in alkaptonuria patients is age-dependent. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:791-8. DOI: 10.1023/a:1005410416482
- Mayatepek E, Kallas K, Anninos A, Müller E. Effects of ascorbic acid and low-protein diet in alkaptonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:867-8. DOI: 10.1007/s004310050956
- Wolff JA, Barshop B, Nyhan WL et al. Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy. *Pediatr Res* 1989;26:140-4. DOI: 10.1203/00006450-198908000-00015
- Introne WJ, Perry MB, Troendle J et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 2011;103:307-14. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.04.016
- Агзамов Д.С., Сайковский Р.С. Охроноз, его последствия и возможности хирургического лечения. *Клиническая практика*. 2010;1(1):21-4. DOI: 10.17816/clinpract1121-24
Agzamov D.S., Saykovskiy R.S. Ochronosis, its consequences and possibilities of surgical treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2010;1(1):21-4. DOI: 10.17816/clinpract1121-24 (in Russian).
- Karaoglu S, Karaaslan F, Mermerkaya MU. Long-term result of arthroplasty in the treatment of a case of ochronotic arthropathy. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2016 Oct;50(5):584-6. DOI: 10.1016/j.aott.2016.08.018

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитин Никита Михайлович – студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nik-nikitin2003@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7495-6422

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-ревматолог, АО «К+31 Запад». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Болотников Михаил Артурович – зав. отд.-нием травматологии и ортопедии, ООО «Клиника Буд' Здоров». E-mail: dr.bolotnikov@gmail.com; ORCID: 0009-0006-3002-7521

Бирюк Екатерина Сергеевна – врач-ревматолог, врач-терапевт, врач ультразвуковой диагностики суставно-мышечной системы, АО «К+31 Запад». E-mail: ekaterina.biryuk@mail.ru; ORCID: 0009-0004-1117-4433

Поступила в редакцию: 17.05.2025

Поступила после рецензирования: 23.05.2025

Принята к публикации: 29.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikita M. Nikitin – Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: nik-nikitin2003@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7495-6422

Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, rheumatologist, JSC “K+31 West”. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Mikhail A. Bolotnikov – Head of the Traumatology and Orthopedics Department, Klinika Bud' Zdorov, LLC. E-mail: dr.bolotnikov@gmail.com; ORCID: 0009-0006-3002-7521

Ekaterina S. Biryuk – rheumatologist, therapist, functional diagnostics doctor, JSC “K+31 West”. E-mail: ekaterina.biryuk@mail.ru; ORCID: 0009-0004-1117-4433

Received: 17.05.2025

Revised: 23.05.2025

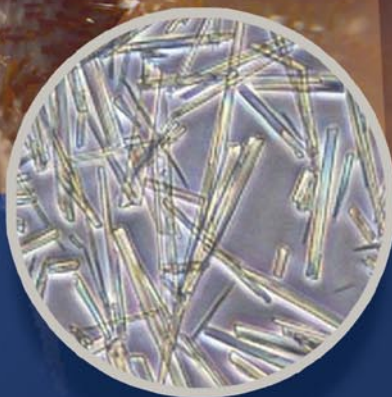
Accepted: 29.05.2025

Аденурик®

фебуксостат



Пациентам с подагрой
сывороточную концентрацию мочевой
кислоты следует поддерживать на уровне
ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л)
на протяжении всей жизни^{1,2}



Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
RU_ADE-03-2024-v1-print. Одобрено 04.07.2024

1. Richette, P et al. "2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout." Annals of the rheumatic diseases vol. 76,1 (2017): 29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707
2. Richette, Pascal et al. "2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout." Annals of the rheumatic diseases vol. 79,1 (2020): 31-38. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215315

Ознакомьтесь
с полной информацией
о лекарственном препарате
используя QR-код



Базовая информация по препарату Аденурик® от 25.03.2024

Международное непатентованное наименование: фебуксостат, в дозе 80 мг и 120 мг.

Показания к применению: лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайлд-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **Способ применения и дозы:** внутрь. Препарат Аденурик® принимают один раз в сутки независимо от приема пищи. **Подагра:** Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне применения препарата Аденурик® происходит достаточно быстро, в связи с чем контроль концентрации мочевой кислоты можно проводить через две недели от начала приема препарата. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев. Лечение пациентов с уже существующими основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением.

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>
Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста,
сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Клинический случай

От симптома к диагнозу: трудности диагностического поиска при внекишечных проявлениях язвенного колита

О.Д. Поплевина, М.С. Шафаева, С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова✉

 ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
 ✉prokopova15@mail.ru

Аннотация

Внекишечные проявления язвенного колита наблюдаются примерно у половины пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Наиболее часто встречаются аутоиммунные внекишечные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, такие как узловатая эритема, артрит, афтозный стоматит, увеит, ирит и др. Они могут как выступать в роли дополнительных симптомов в ходе течения заболевания, так и быть единственными клиническими проявлениями дебюта болезни. С этим связана сложность верной интерпретации данной симптоматики и корректной постановки клинического диагноза. Существует обширный ряд заболеваний, проявляющихся аналогичными симптомами: аутоиммунные системные заболевания, аллергические реакции, инфекционные болезни, заболевания опухолевой природы и многие другие. Для своевременного диагностирования и назначения адекватной терапии требуются осторожность в отношении ВЗК, тщательное проведение дифференциальной диагностики и слаженная работа мультидисциплинарной команды специалистов. Необходимо помнить, что сокращение времени от первичного приема пациента до постановки верного диагноза в разы улучшит клинический и трудовой прогноз как для отдельного пациента, так и для значительной части населения, страдающей ВЗК. В статье представлен клинический случай язвенного колита, дебютировавшего с экстраинтестинальных проявлений, а именно – узловой эритемы. Трудности диагностики в описанном случае связаны с полным отсутствием кишечной симптоматики, атипичной локализацией кожных проявлений и поздним возрастом дебюта заболевания. Диагностический поиск у данной пациентки потребовал множества лабораторных и инструментальных исследований, тонкого анализа клинической картины, анамнеза, а также совместной работы терапевта, аллерголога и гастроэнтеролога.

Ключевые слова: язвенный колит, внекишечные проявления, узловатая эритема, дебют заболевания, трудности диагностики, атипичные симптомы, дифференциальная диагностика, мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Поплевина О.Д., Шафаева М.С., Лагутина С.Н., Скуратова О.С. От симптома к диагнозу: трудности диагностического поиска при внекишечных проявлениях язвенного колита. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 102–105. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00p4541

Clinical Case

From symptom to diagnosis: difficulties in diagnostic search for extraintestinal manifestations of ulcerative colitis

Olesya D. Poplevina, Marianna S. Shafaeva, Svetlana N. Lagutina, Olga S. Skuratova✉

 Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia
 ✉prokopova15@mail.ru

Abstract

Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis are observed in approximately half of patients with inflammatory bowel diseases (IBD). The most common are autoimmune extraintestinal manifestations associated with the activity of the inflammatory process, such as erythema nodosum, arthritis, aphthous stomatitis, uveitis, iritis, and others. They can act as additional symptoms during the course of the disease, or be the only clinical manifestations of the onset of the disease. This is associated with the difficulty of correctly interpreting these symptoms and making a correct clinical diagnosis. There is a wide range of diseases that manifest similar symptoms – autoimmune systemic diseases, allergic reactions, infectious diseases, tumor diseases and many others. Timely diagnosis and prescription of adequate therapy require alertness regarding IBD, careful differential diagnostics and coordinated work of a multidisciplinary team of specialists. It is necessary to remember that reducing the time from the initial patient appointment to making the correct diagnosis will significantly improve the clinical and labor prognosis for both an individual patient and a significant part of the population suffering from IBD. The article presents a clinical case of ulcerative colitis that debuted with extraintestinal manifestations, namely erythema nodosum. The diagnostic difficulties in the described case are associated with the complete absence of intestinal symptoms, atypical localization of skin manifestations and late age of disease onset. The diagnostic search for this patient required many laboratory and instrumental studies, a subtle analysis of the clinical picture, anamnesis, as well as the joint work of a general practitioner, allergist and gastroenterologist.

Keywords: ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, erythema nodosum, disease onset, diagnostic difficulties, atypical symptoms, differential diagnosis, multidisciplinary approach.

For citation: Poplevina O.D., Shafaeva M.S., Lagutina S.N., Skuratova O.S. From symptom to diagnosis: difficulties in diagnostic search for extraintestinal manifestations of ulcerative colitis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 102–105 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00p4541

Введение

Согласно научным данным Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита на

2024 г., около 50% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имеют одно или несколько экстраинтестинальных проявлений [1]. В Рос-

сийской Федерации, в соответствии с информацией, полученной при проведении многоцентрового наблюдательного поперечного когортного исследования, внекишечные проявления характерны для 29,4% случаев язвенного колита [2]. Наиболее часто встречаются аутоиммунные внекишечные проявления, связанные с активностью заболевания, такие как узловатая эритема, артрит, афтозный стоматит, увеит, ирит и др. [3, 4]. Им свойственен регресс на фоне адекватной терапии по стратегии Treat-to-target, что говорит о важности своевременного и рационального лечения. Известно, что преимущественно внекишечные симптомы появляются в диапазоне от 29 до 183 мес после постановки диагноза язвенного колита, однако в 24% случаев они выступают в качестве дебюта заболевания, что затрудняет диагностический поиск и приводит к более позднему началу лечения [4, 5]. Описанная в клиническом наблюдении узловатая эритема встречается у 10% пациентов и представляет собой приподнятые болезненные красные или фиолетовые подкожные узелки диаметром от 1 до 5 см, обычно на передней разгибательной поверхности нижних конечностей, гораздо реже – на лице и туловище [6–8]. Трудность постановки диагноза при возникновении эритемы до типичной кишечной симптоматики ВЗК состоит в обширном дифференциально-диагностическом ряду заболеваний, имеющих сходные проявления, включая инфекционные болезни, опухоли, редкие аутоиммунные системные заболевания, прием некоторых лекарственных препаратов, а также возможную идиопатическую этиологию [8, 9].

Клинический случай

Пациентка М., 47 лет, считает себя больной с апреля 2024 г., когда внезапно, без связи с внешними факторами появились жалобы на высыпания эритематозного характера, локализующиеся по всей поверхности тела, безболезненные, зудящие, обычной температуры. Больная была госпитализирована с диагнозом «аллергическая крапивница неуточненной этиологии», после курса стационарного лечения выписана без выраженной положительной динамики с рекомендациями по дальнейшему лечению: метилпреднизолон 4 мг/сут, цетиризин 10 мг/сут. Сопутствующая патология: хронический гастрит вне стадии обострения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь вне обострения. Гипертоническая болезнь II стадии. Целевой уровень артериального давления не достигнут. Риск 4 (очень высокий). Ожирение 2-й степени. Принимает урсодезоксихолевую кислоту 500 мг 1 раз в день на ночь (2 мес, перерыв – 3 мес), ребамипид – 100 мг 2 раза в день до еды, за артериальным давлением не следит, при повышении принимает периндоприл 5 мг.

В связи с сохранением сыпи на фоне терапии 15.05.2024 обратилась на амбулаторный прием к терапевту. В рамках начального этапа диагностического поиска были выполнены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на дисбактериоз кишечника, исследование уровня об-

щего IgE и эозинофильного катионного белка в крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ревмопробы (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин О). Был выявлен лейкоцитоз ($13,2 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ до 35 мм/ч, повышение уровня общего IgE (302,3 МЕ/л) и эозинофильного катионного белка (65,5 нг/мл), в анализе кала – снижение содержания лактобактерий, бифидобактерий, энтерококков и бактероидов; ревмопробы отрицательные. На УЗИ органов брюшной полости – признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы. Терапевтом была проведена коррекция лечения артериальной гипертензии, назначен сорбент – полисорб 2 ст. л. 4 раза в день в течение 4 нед, сохранена терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Состояние больной без положительной динамики.

Проконсультирована аллергологом, аллергологические пробы от 11.06.2024 отрицательные, установлен диагноз «хроническая крапивница неуточненной этиологии», рекомендовано продолжить медикаментозную терапию. С предварительным диагнозом «дисбактериоз кишечника» пациентка направлена терапевтом для дальнейшего дообследования и лечения к гастроэнтерологу. На следующем этапе диагностики выполнен анализ кала на антиген *Helicobacter pylori* от 18.06.2024 (отрицательный), определение антител методом иммуноферментного анализа к антигенам основных гельминтов от 04.07.2024 (суммарные антитела к *Giardia lamblia* положительные), титр IgE к стафилококковому энтеротоксину TSST и А от 18.07.2024 (отрицательно). Проведены курс противопаразитарной терапии, курс пребиотиков и пробиотиков, рекомендованы прием метилпреднизолона по 1/2 таблетки в сутки в течение 7 дней, продолжение приема цетиризина. На протяжении всего периода после дебюта кожной симптоматики значительного клинического улучшения не наблюдалось.

Следующим шагом был диагностический поиск ВЗК: выявлено повышение уровня фекального кальпротектина до 59 мкг/г, при колоноскопии обнаружен единичный язвенный дефект прямой кишки, что позволило установить окончательный диагноз: язвенный колит, проктит, легкая атака, эндоскопическая активность – 3, индекс Мейо – 3 балла, внекишечные проявления (узловатая эритема).

В связи с установленным диагнозом была назначена первая линия терапии язвенного колита в поддерживающих дозировках – сульфасалазин 1000 мг/сут. Был достигнут положительный клинический эффект. На данный момент кожная симптоматика регрессировала, пациентка продолжает лечение.

Обсуждение

В изложенном нами клиническом случае экстраинтестинальная симптоматика, а именно – узловатая эритема, предшествовала развитию кишечных проявлений, характерных для язвенного колита. В клинических

наблюдениях других авторов, напротив, чаще прослеживается тенденция к дебюту заболевания именно с кишечных симптомов, таких как приступообразные боли в животе, тенезмы, учащение кратности актов дефекации, диарея с примесью крови в стуле [10, 11]. В проанализированных нами научных источниках типичная локализация узловой эритемы соответствует передней поверхности голени, обычно эритема сопровождается болезненностью, зудом [6, 8, 9]. В представленном нами клиническом наблюдении эритема располагается по всему телу, безболезненна, обычной температуры, что указывает на неординарность клинического случая. В сравнении с общей популяцией, где средний возраст дебюта язвенного колита составляет 35,3 года, в нашем клиническом случае, как и в наблюдениях некоторых других авторов, описан более поздний дебют заболевания [2, 10, 11].

Стоит обратить внимание на то, что для верификации диагноза пациентки потребовалось 4 мес, тогда как в изученной нами литературе медиана срока постановки диагноза составляет 13,2 мес [2]. В среднем при корректной терапии основного заболевания, вызвавшего появление узловой эритемы (в описанном нами случае – терапия язвенного колита производным 5-аминосалициловой кислоты), кожные симптомы регрессируют в течение 3–6 нед [12–14], что подтверждается и нашим клиническим случаем.

Нельзя исключать влияние лямблиоза как фактора, способствовавшего возникновению и прогрессированию воспалительного процесса в кишечнике, однако достоверные научные данные по поводу этой гипотезы отсутствуют.

В ходе критической оценки описанного клинического примера мы выявили недостаточный спектр проведенных диагностических исследований: в частности, не был выполнен внутрикожный туберкулиновый тест, не проведена компьютерная томография органов грудной клетки, проведено неполное серологическое обследование (не назначено исследование уровня антител класса IgG к антигенам *Yersinia enterocolitica*, исследование уровня антител класса IgG к вирусу простого герпеса

1-го и 2-го типов и т.д.), кроме того, для более точного описания эритемы и решения вопроса о биопсии кожи можно было рекомендовать консультацию дерматолога [14]. Несмотря на это, в рамках проведенного диагностического поиска удалось эффективно и своевременно установить окончательный клинический диагноз благодаря проявленной настороженности в отношении ВЗК.

Заключение

Представленный клинический случай язвенного колита, манифестировавшего экстраинтестинальной симптоматикой, в частности узловой эритемой атипичного характера, при отсутствии кишечных проявлений ВЗК, демонстрирует важность всестороннего и тщательного подхода к диагностическому поиску. Внекишечные проявления, особенно у пациентов, относящихся к не типичной для дебюта язвенного колита возрастной группе, затрудняют раннюю диагностику ВЗК, поскольку могут быть ошибочно интерпретированы как проявления других заболеваний. Правильная и своевременная постановка диагноза является ключевым моментом для начала специфического лечения и улучшения качества жизни пациента. Это еще раз подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода, вовлекающего в диагностический поиск специалистов – гастроэнтерологов, инфекционистов, ревматологов, аллергологов, дерматологов, что повышает его эффективность и уменьшает временной промежуток от первых клинических проявлений до верной постановки диагноза и начала адекватной терапии, что в свою очередь улучшает прогноз для пациента, особенно в случаях с атипичной симптоматикой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Соответствие нормам этики. Пациентка дала информированное добровольное согласие на использование данных из амбулаторной карты и публикацию материалов.

Compliance with ethical standards. The patient submitted the informed consent to the use of data from his medical record and publishing materials.

Литература / References

- Gordon H, Burisch J, Ellul P et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2024;18(1):1-37. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad108
- Белюсова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колoproктология*. 2023;22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
- Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primary Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 (in Russian).
- Абдулганиева Д.Н., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Язвенный колит. Клинические рекомендации. 2024:8-18.
- Abdulganieva D.N., Alekseeva O.P., Achkasov S.I. et al. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. 2024:8-18 (in Russian).
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* 2021;161(4):1118-32. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042
- Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(8):1794-800. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(8):1982-92. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000392
- Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med* 2021;10(2):364. DOI: 10.3390/jcm10020364

8. Белов Б.С., Егорова О.Н., Карпова Ю.А., Балабанова Р.М. Узловатая эритема: современные аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2010;(4):66-72. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1168
Belov B.S., Egorova O.N., Karpova Yu.A., Balabanova R.M. Erythema nodosum: modern aspects. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(4):66-72. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1168 (in Russian).
9. Wick MR. Panniculitis: A summary. *Semin Diagn Pathol* 2017 May;34(3):261-72. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.004
10. Апаркина А.В., Малосиева В.М., Шмелькова М.Ю. и др. Язвенный колит с внекишечными проявлениями (клиническое наблюдение). *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2016;(5):545-6.
Aparkina A.V., Malosieva V.M., Shmelkova M.Yu. et al. Ulcerative colitis with extraintestinal manifestations (clinical observation). *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;(5):545-6 (in Russian).
11. Кудишина М.М., Козлова И.В., Яваева Е.А. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(3):113-7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-113-117
- Kudishina M.M., Kozlova I.V., Yavaeva E.A. Skin manifestations of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(3):113-7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-113-117 (in Russian).
12. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81(959):580-5. DOI: 10.1136/pgmj.2004.031633
13. Jansen FM, Vavrick SR, den Broede AA et al. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *UEG J* 2020;8:1031-44. DOI: 10.1177/2050640620958902
14. Насонов Е.Л., Карамова А.Э., Чикин В.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных узловатой эритемой. 2016:11-21.
Nasonov E.L., Karamova A.E., Chikin V.V. et al. Federal clinical guidelines for the management of patients with erythema nodosum. 2016:11-21 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Поплевина Олеся Дмитриевна – студентка ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: poplevina.tat@yandex.ru

Шафаева Марианна Сергеевна – студентка ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: m.shafaeva@yandex.ru

Лагутина Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: svlagutina97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3730-5265

Скуратова Ольга Сергеевна – ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: prokopova15@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1471-8967

Поступила в редакцию: 04.03.2025

Поступила после рецензирования: 06.05.2025

Принята к публикации: 18.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olesya D. Poplevina – Student, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: poplevina.tat@yandex.ru

Marianna S. Shafaeva – Student, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: m.shafaeva@yandex.ru

Svetlana N. Lagutina – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: svlagutina97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3730-5265

Olga S. Skuratova – Assistant, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: prokopova15@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1471-8967

Received: 04.03.2025

Revised: 06.05.2025

Accepted: 18.06.2025



Обзор

Место комплексного фокусированного ультразвукового исследования (фокус-УЗИ) в дифференциальной диагностике острой одышки

Е.Ю. Алдюхова¹, А.А. Князькова^{2✉}, Е.С. Ладанова², Н.В. Мухина², И.С. Комарова², С.А. Рачина²¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉jamaica.sasha@yandex.ru

Аннотация

В изложенном материале проанализирован опыт применения фокусированного ультразвукового исследования (фокус-УЗИ) в клинической практике и отмечена необходимость разработки единого протокола фокус-УЗИ дыхательной, сердечной и сосудистой систем для дифференциальной диагностики острой одышки.

Цель. Проанализировать опыт использования фокус-УЗИ в диагностике острой одышки, оценить значимость метода.

Материалы и методы. Поиск литературных источников произведен в базах данных eLIBRARY и MEDLINE/PubMed по ключевым словам: одышка, фокус-ЭхоКГ, dyspnea, POCUS, FoCUS, COVID-19, SARS-CoV-2, post-covid syndrome, с выбором типов статей Clinical Trial, Meta-Analysis, Review, Systematic Review, опубликованных на английском и русском языках.

Результаты. Рассмотрены протоколы, применяемые на практике, и обозначена актуальность разработки унифицированного пошагового алгоритма диагностики респираторных и кардиогенных причин одышки.

Заключение. Фокус-УЗИ является высокоинформативным и неинвазивным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику острой одышки. Существует несколько протоколов, выявляющих причины одышки, тем не менее в перспективе необходимо разработать объединенный пошаговый алгоритм диагностики кардиогенных и респираторных причин острой одышки.

Ключевые слова: одышка, фокус-ЭхоКГ, фокус-УЗИ, постковидный синдром.

Для цитирования: Алдюхова Е.Ю., Князькова А.А., Ладанова Е.С., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А. Место комплексного фокусированного ультразвукового исследования (фокус-УЗИ) в дифференциальной диагностике острой одышки. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 106–112. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00p4539

Review

The role of point-of-care ultrasound (POCUS) in the differential diagnosis of acute dyspnea

Ekaterina Yu. Aldyukhova¹, Alexandra A. Knyazkova^{2✉}, Ekaterina S. Ladanova², Nadezhda V. Mukhina², Irina S. Komarova², Svetlana A. Rachina²¹S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉jamaica.sasha@yandex.ru

Abstract

This study analyzes the clinical application of point-of-care ultrasound examination (POCUS) and underscores the necessity of developing a standardized POCUS protocol integrating respiratory, cardiac, and vascular assessments to improve the differential diagnosis of acute dyspnea.

Aim. To evaluate the diagnostic benefit of POCUS in acute dyspnea and assess its clinical significance.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted in the eLIBRARY and MEDLINE/PubMed data bases using the keywords: dyspnea, focused echocardiography, POCUS, FoCUS, COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome. Article types included clinical trials, meta-analyses, reviews, and systematic reviews published in English or Russian.

Results. We reviewed the protocols used in practice and noted the relevance of developing a unified step-by-step algorithm for diagnosing respiratory and cardiac causes of dyspnea.

Conclusion. There are several protocols available for identifying causes of dyspnea. We need to develop a combined step-by-step algorithm for diagnosing cardiac and respiratory causes of acute dyspnea in the future.

Keywords: dyspnea, FoCUS, POCUS, post-covid syndrome.

For citation: Aldyukhova E.Yu., Knyazkova A.A., Ladanova E.S., Mukhina N.V., Komarova I.S., Rachina S.A. The role of point-of-care ultrasound (POCUS) in the differential diagnosis of acute dyspnea. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 106–112 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00p4539

Введение

Одышка – это мультидисциплинарный симптом, который характеризуется субъективным болезненным восприятием дыхательного дискомфорта [1]. Распространенность одышки среди взрослого населения, по

данным метаанализа, проведенного A. Müller и соавт., составила 10%; основными факторами риска более высокой встречаемости данного симптома являлись возраст, женский пол, более высокий индекс массы тела, наличие хронических заболеваний бронхолегочной и

сердечно-сосудистой систем [2]. На частоту одышки помимо объективных причин значимо влияют и личностные особенности человека [3, 4].

Причины одышки можно условно разделить на «легочные» и «внелегочные». Респираторные, или «легочные», причины одышки включают пневмонию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальную астму (БА), плевриты, пневмоторакс, злокачественные заболевания легких, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), легочную гипертензию и др. [5–7]. В качестве частых «внелегочных» причин одышки выступают сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность – СН, острый коронарный синдром, аритмии и др.), морбидное ожирение, деформация позвоночника и грудной клетки, нейромышечные заболевания [5, 6, 8, 9]. Появление одышки может быть связано с тиреотоксикозом, анемией, ацидозом, гипервентиляционным синдромом, беременностью (III триместр) [5, 6, 10].

Ввиду коморбидности примерно у 1/3 больных одышка имеет полиэтиологический характер [11]. Одышка считается острой, если она развивается в период от нескольких минут или часов до 1 мес. Темп развития острой одышки зависит от заболеваний, лежащих в основе ее возникновения. Хроническая одышка сохраняется у пациента более 1 мес и, как правило, прогрессивно нарастает [6].

Остро развившаяся одышка часто является симптомом неотложного состояния, в связи с чем быстрая верификация диагноза важна с точки зрения потенциального влияния на летальность и сроки госпитализации [12].

В настоящее время для диагностики urgentных состояний, в том числе выявления причин острой одышки, все большее распространение получает ультразвуковое исследование (УЗИ). Благодаря современным портативным ультразвуковым (УЗ) аппаратам, не уступающим стационарным с точки зрения визуализации и функционала, появилась возможность выполнения исследования на любом этапе оказания медицинской помощи, в том числе на догоспитальном этапе и в условиях приемного отделения, где такие методы, как компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография, не всегда доступны [13, 14].

Цель исследования – проанализировать опыт использования фокусного ультразвукового исследования (фокус-УЗИ) в диагностике острой одышки и оценить перспективы применения метода в приемных и реанимационных отделениях стационаров.

Задачи исследования: изучить отечественную и мировую литературу, описывающую опыт применения фокус-УЗИ в диагностике urgentных состояний; определить актуальность разработки пошагового диагностического протокола фокус-УЗИ у пациентов с острой одышкой.

Материалы и методы

В исследовании использованы методы: аналитический, статистический и сравнительный. Поиск литературных источников произведен в базах данных eLIBRARY и MEDLINE/PubMed по ключевым словам: одышка, фокус-ЭхоКГ, dyspnea, POCUS, FoCUS, COVID-

19, SARS-CoV-2, post-covid syndrome, с выбором типов статей Clinical Trial, Meta-Analysis, Review, Systematic Review, опубликованных на английском и русском языках. Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления о применении фокус-УЗИ в дифференциальной диагностике острой одышки. Предпочтение при выборе публикаций отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах, имеющих высокий импакт-фактор. В наиболее полных обзорах анализировался список литературы.

Результаты

Самыми частыми причинами острой одышки у госпитализированных пациентов являются СН, ХОБЛ, пневмония, другие респираторные заболевания и ТЭЛА [15]. При этом в клинической практике часто оказывается трудно отличить декомпенсацию СН от острых респираторных заболеваний, особенно если они встречаются одновременно у коморбидных пациентов.

Развитие УЗ-технологий с возможностью проведения исследования непосредственно у постели больного способствовало внедрению в клиническую практику понятия POCUS (point-of-care ultrasound) и разработке различных протоколов, включающих исследование сердца, легких, брюшной полости и крупных сосудов [16]. Термин POCUS является синонимом фокус-УЗИ и в большей степени распространен в американских согласительных документах. В настоящее время POCUS широко используется в экстренной диагностике, являясь дополнением к объективному осмотру, что позволяет получить важную клиническую информацию и ускорить выполнение экстренных диагностических и лечебных мероприятий [17, 18].

Среди трансторакальных эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований прочное место в диагностике острых состояний заняла фокусная (фокусированная) ЭхоКГ – УЗИ сердца «у постели больного» с использованием ограниченного набора позиций и сокращенного протокола, служащее для выявления структурных и функциональных нарушений, объясняющих конкретную клиническую ситуацию [16].

В настоящее время существует несколько терминов, которые используются при обсуждении фокус-УЗИ сердца: Cardiac POCUS [19], FoCUS (Focus Cardiac Ultrasound – фокусное УЗИ сердца) и UAPE (Ultrasound Assisted Physical Examination – клинический осмотр с использованием УЗИ) [16]. В Федеральном справочнике инструментальных диагностических исследований, утвержденном Минздравом России, используется термин «фокусированное ультразвуковое исследование сердца», его синонимом является «фокусированная ЭхоКГ» [16]. В отечественной научной литературе чаще всего фигурируют термины «фокусное УЗИ сердца» или «фокусная ЭхоКГ» (фокус-ЭхоКГ) [16, 20].

Информативность УЗ-метода в диагностике причин острой одышки

Исследование, проведенное M. Zanobetti и соавт., показало, что время, необходимое для выявления причины острой одышки с использованием POCUS в при-

емном отделении стационара, составило 24 ± 10 мин и было существенно меньше времени стандартного обследования (186 ± 72 мин) [21]. Результаты УЗ-диагностики имеют высокую (90,91%) сопоставимость с данными комплексного клинического исследования при выявлении причин одышки на догоспитальном этапе [22].

УЗИ легких продемонстрировало высокие чувствительность, специфичность и воспроизводимость результатов для выявления причины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в сравнении с аускультацией и рентгенографией (РГ) органов грудной клетки (ОГК) [23]. При этом наибольшая чувствительность метода отмечена в отношении интерстициального синдрома, пневмоторакса, пневмонии и плеврального выпота [24, 25].

В двух метаанализах, посвященных сравнительной оценке POCUS легких и РГ ОГК у пациентов с острой декомпенсацией СН, показана высокая диагностическая точность УЗИ [26, 27]. В метаанализе L. Chiu и соавт. УЗИ легких оказалось более чувствительным (91,8% против 76,5%) и более специфичным (92,3% против 87,0%) в сравнении с РГ ОГК для выявления кардиогенного отека легких [26]. Аналогичные данные получены ранее D.A. Lichtenstein и соавт. – чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике отека легких составили 97 и 95% соответственно [24].

В нескольких исследованиях продемонстрирована высокая точность POCUS легких в выявлении пневмоторакса [24, 28]. По данным цитированного ранее исследования D.A. Lichtenstein и соавт., чувствительность и специфичность метода составили 81 и 100% соответственно [24].

Точность POCUS в диагностике ТЭЛА, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах [21, 24, 29, 30]. Так, чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике ТЭЛА, по данным D.A. Lichtenstein и соавт., составляли 81 и 99% соответственно [24]. Напротив, в исследовании M. Zanobetti и соавт. чувствительность метода была невысокой в сравнении с КТ-ангиографией (40% против 91%), что, по-видимому, связано с отсутствием в протоколе исследования вен нижних конечностей [21]. По данным N. Mansencal и соавт., в группе высокого риска ТЭЛА комбинированная чувствительность фокус-ЭхоКГ в сочетании с УЗИ глубоких вен нижних конечностей составила 87%, специфичность – 69% [31].

D.A. Lichtenstein и соавт. изучали возможности использования фокус-УЗИ легких в небольшой когорте пациентов с ХОБЛ и БА – метод также продемонстрировал высокие чувствительность (89%) и специфичность (97%) [24].

В систематическом обзоре, посвященном сравнительной оценке УЗИ и РГ ОГК у пациентов с пневмонией, УЗИ легких продемонстрировало специфичность 81,91% и чувствительность 92,13% при выявлении пневмонии у детей, взрослых и пожилых пациентов [32]. POCUS также высокоинформативен в диагностике ассоциированных с COVID-19 изменений в легких. Отмечены высокая чувствительность, специфичность и достоверная корреляция данных УЗИ легких с результатами КТ ОГК [33]. УЗИ легких у пациентов, перенес-

ших COVID-19, хорошо зарекомендовало себя и для последующего наблюдения и оценки эволюции изменений в легких [34].

Следует также отметить высокую точность FoCUS для выявления кардиальных причин острой одышки. Хотя FoCUS является упрощенным протоколом, в ряде исследований была продемонстрирована хорошая корреляция результатов фокусной и стандартной ЭхоКГ [35, 36]. В исследовании D. Mandavia и соавт. чувствительность и специфичность фокус-ЭхоКГ в догоспитальной диагностике перикардального выпота составили 96 и 98% соответственно [37].

Методики POCUS, используемые для диагностики острой одышки

Для диагностики различных причин острой одышки разработаны и широко применяются ряд протоколов POCUS.

В 2008 г. D.A. Lichtenstein и соавт., систематизировав несколько сотен научных работ, опубликовали протокол обследования пациентов с острой дыхательной недостаточностью – BLUE-протокол (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) [24]. Выполнение BLUE-протокола в диагностических отделениях непосредственно у постели больного дает возможность быстрого выявления вероятной причины острой дыхательной недостаточности, выполняя роль «сонографического стетоскопа», помогающего врачу в дифференциальной диагностике urgentных состояний [30].

В BLUE-протоколе предложены УЗ-профили наиболее часто встречающихся заболеваний и синдромов (пневмония, застойная СН, ТЭЛА, пневмоторакс, плевральный выпот, ХОБЛ/БА), отличающиеся высокой диагностической точностью (>90%) [24]. На рис. 1 представлены примеры основных УЗ-профилей.

Основной принцип BLUE-протокола заключается в простой и доступной УЗ-оценке легких с ограниченным сканированием в шести зонах (по три с каждой стороны грудной клетки). В зависимости от клинической ситуации УЗИ легких может быть дополнено исследованием вен нижних конечностей (бедренных и подколенных), а также упрощенной ЭхоКГ, направленной только на визуальную оценку левого желудочка (ЛЖ) – его глобальной и локальной сократимости, а также на визуальное выявление дилатации правых камер сердца [24].

Еще одним УЗ-протоколом, имеющим большую клиническую ценность при urgentных состояниях, является FALLS-протокол (Fluid Administration Limited by Lung Sonography), в ходе которого последовательно исключаются обструктивный, кардиогенный, а затем гиповолемический шок, что ускоряет диагностику септического шока. FALLS-протокол в основном ограничивается УЗ-визуализацией легких (после первоначального исключения тампонады сердца и дилатации правого желудочка – ПЖ – путем проведения целенаправленного ЭхоКГ-теста) [38]. Несмотря на то что протокол посвящен дифференциальной диагностике шока, в ходе его проведения становится возможным выявление ряда причин острой одышки у пациентов.

Другим примером может служить FAST-протокол (Focused Assessment with Sonography for Trauma) – УЗИ,

Рис. 1. УЗ-профили взрослых пациентов с острой одышкой: 1 – профиль нормального легкого (А-профиль со скольжением легкого); 2 – профиль при интерстициальном синдроме (диффузные множественные В-линии, со скольжением легкого); 3 – профиль при альвеолярной консолидации (С-профиль – консолидат с аэробронхограммой, обведено красным); 4 – профиль при плевральном выпоте (показано стрелкой). Фото из личного архива Е.Ю. Алдюховой.

Fig. 1. Ultrasound profiles of adult patients with acute dyspnea: 1 – profile of the normal lung (A-profile with the lung sliding sign); 2 – profile of an individual with interstitial syndrome (diffuse multiple B-lines, lung sliding sign); 3 – profile of an individual with alveolar consolidation (C-profile – consolidation with air bronchogram, circled in red); 4 – profile of an individual with pleural effusion (marked with arrow). Photo from the E.Yu. Aldyukhova's personal archive.

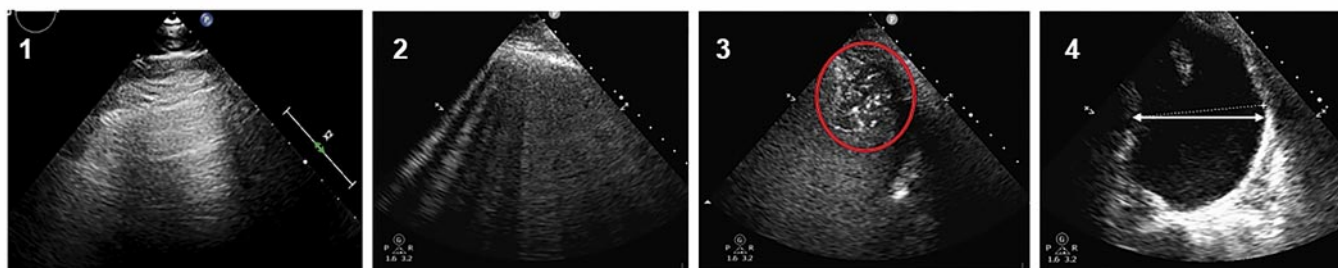
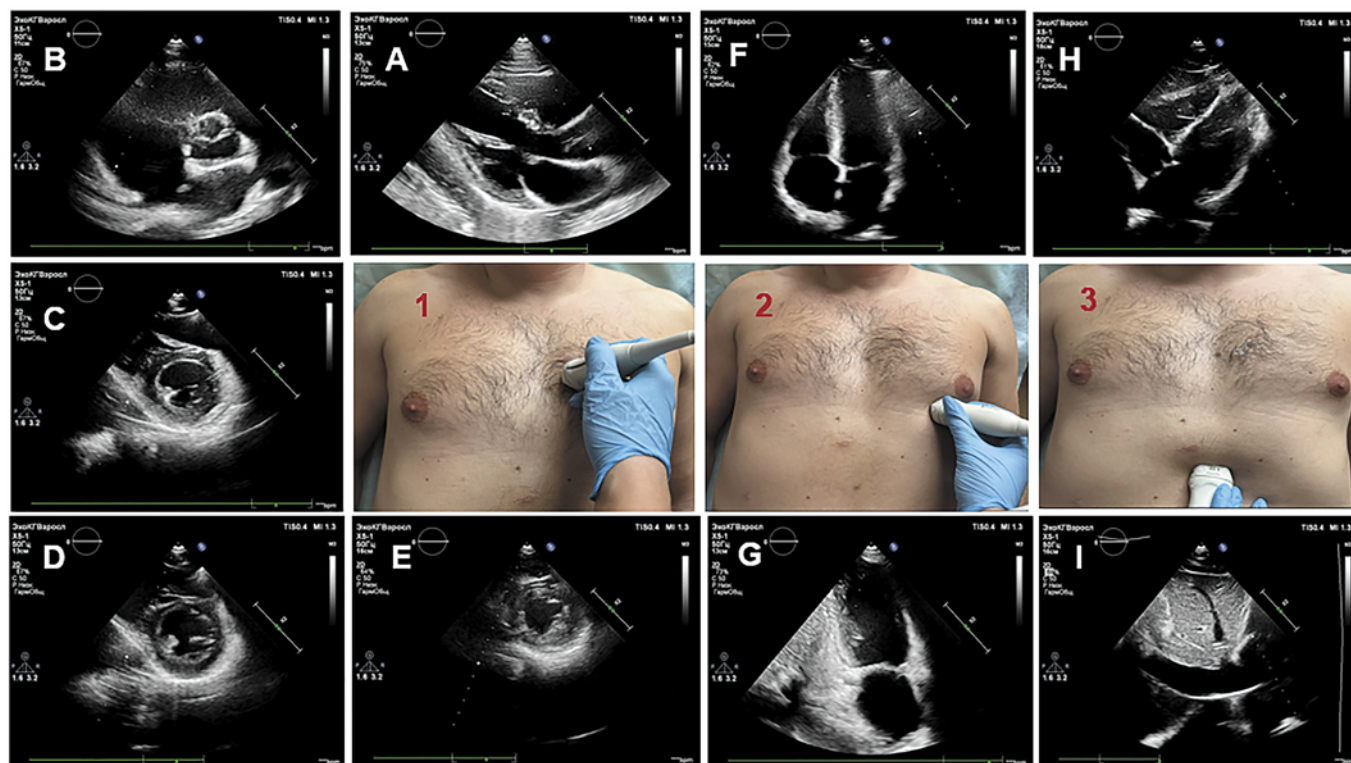


Рис. 2. Доступы, применяющиеся при проведении фокус-ЭхоКГ: 1 – парастеральный доступ; 2 – апикальный доступ; 3 – субкостальный доступ. А – парастеральный доступ, длинная ось ЛЖ; В, С, D, Е – парастеральный доступ, короткая ось ЛЖ: фокус на аортальный клапан, митральный клапан, папиллярные мышцы, верхушку ЛЖ соответственно; G – апикальный доступ, двухкамерная позиция; F – апикальный доступ, четырехкамерная позиция; H – субкостальный доступ, четырехкамерная позиция; I – субкостальный доступ (визуализация НПВ). Фото из личного архива Е.Ю. Алдюховой.

Fig. 2. Views used when applying focus cardiac ultrasound: 1 – parasternal view; 2 – apical view; 3 – subcostal view. A – parasternal view, long LV axis; B, C, D, E – parasternal view, short LV axis: focus on the aortic valve, mitral valve, papillary muscles, LV apex, respectively; G – apical two chamber view; F – apical four chamber view; H – subcostal four chamber view; I – subcostal view (IVC imaging). Photo from the E.Yu. Aldyukhova's personal archive.



которое проводится у постели больного при подозрении на проблемы с кровообращением у пациентов с травмами [39]. В традиционном протоколе FAST исследуются четыре области: перикард (для выявления тампонады сердца), правый верхний квадрант брюшной полости, левый верхний квадрант брюшной полости и таз (для выявления гемоперитонеума). Расширенный протокол eFAST (extended FAST) предлагает дополнительное обследование легочных полей при положении пациента на спине вдоль среднеключичной линии во

втором межреберном промежутке, что позволяет исключить пневмоторакс, а также провести исследование заднебокового плеврального пространства для выявления выпота в плевральную полость [40]. Таким образом, данный протокол может быть полезным в выявлении ряда кардиальных и респираторных причин одышки.

Как указывалось ранее, POCUS легких продемонстрировал высокую диагностическую информативность в оценке объема и характера поражения легких у пациен-

тов с COVID-19 [33, 41, 42]. В поисках оптимального протокола у пациентов с COVID-19 были проведены исследования, оценивающие сравнительную эффективность сканирования легких в 4, 8, 10, 12 и 14 областях [43], и оптимальным было признано сканирование в 12 областях [44, 45]. Нами также была подтверждена диагностическая ценность 12-зонального протокола УЗИ легких и продемонстрирована значимая корреляция между КТ ОГК и УЗИ легких у пациентов с COVID-19 [46, 47].

В оценке кардиальных причин одышки большое диагностическое значение имеет фокус-ЭхоКГ, позволяющая выявить и дифференцировать ряд состояний, характеризующихся сходными клиническими проявлениями. Существенным достоинством фокус-ЭхоКГ является то, что ее может выполнять врач любой специальности, прошедший специальную подготовку и сдавший теоретический и практический экзамены [16]. Следует отметить, что даже визуальная оценка фракции выброса (ФВ) ЛЖ врачами первичного звена в рамках проведения фокус-ЭхоКГ отличалась небольшой вариабельностью в сравнении со стандартной ЭхоКГ, проводимой кардиологами, что позволило включить этот показатель в ряд фокус-УЗИ-протоколов, существенно ускорив выявление глобальной дисфункции ЛЖ [48].

При выполнении фокус-ЭхоКГ в зависимости от клинической ситуации используются те же ЭхоКГ-доступы, что и при стандартном исследовании (рис. 2). Следует отметить, что фокусный протокол может быть реализован на любых типах УЗ-сканеров, в том числе с использованием «карманных» УЗ-систем, что является несомненным преимуществом для «прикроватной» экстренной диагностики.

В диагностике острой одышки фокус-ЭхоКГ-исследование дает возможность получить важную информацию о наличии выпота в полость перикарда / тампонады сердца, нарушений локальной сократимости и глобальной функции ЛЖ, тяжести митральной регургитации [49], выявить дополнительные сердечные образования [50]. Оценка дилатации правых камер сердца в сочетании с другими признаками позволяет исключить ТЭЛА [24]. Диаметр нижней полой вены (НПВ), ее коллапсирование на вдохе дают возможность косвенно оценить давление в правом предсердии и гемодинамический статус пациента [38].

Поскольку сердечно-сосудистые заболевания часто сопровождаются изменениями со стороны легких (такими как интерстициальный синдром и/или плевральный выпот), Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации считает, что при обследовании пациентов с острой одышкой необходимо объединять проведение FoCUS с LUS (lung ultrasound) – УЗИ легких [50]. Существуют разные последовательности проведения фокус-УЗИ легких и сердца в зависимости от «кардиального» или «легочного» анамнеза у пациента, но следует отметить, что у пациентов с острой одышкой бывает сложно дифференцировать острую дыхательную недостаточность и СН, особенно в случае коморбидности.

В настоящее время имеется большое количество протоколов, в которые входит тот или иной вариант фокус-

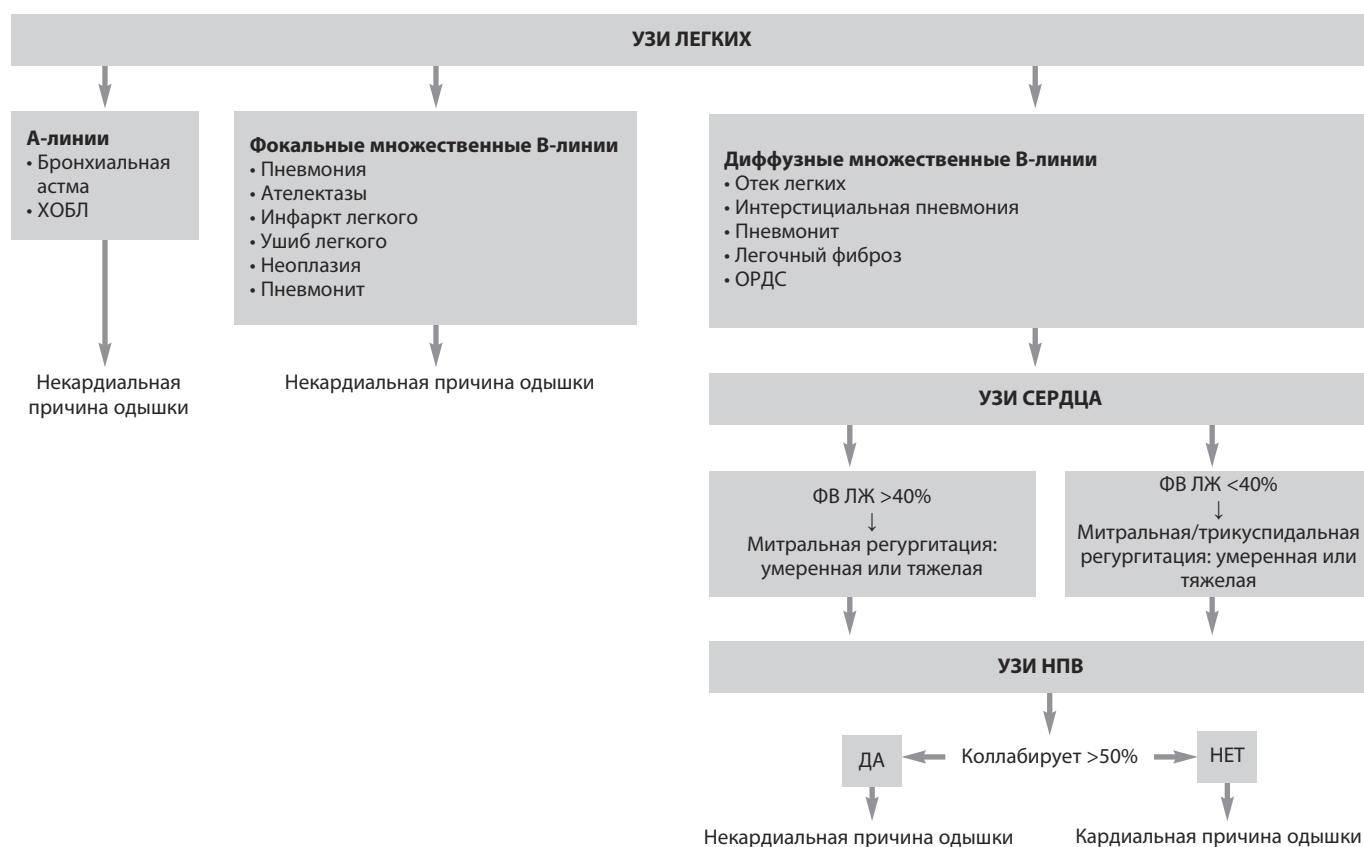
ЭхоКГ, применяемых для решения конкретных клинических задач. В дифференциальной диагностике острой одышки может представлять интерес CLUE-протокол (Cardiopulmonary Limited Ultrasound Exam) [51]. В основе протокола лежит пошаговая УЗ-оценка сердца и легких: С – cardiac dysfunction (сердечная недостаточность); L – LA enlargement sign (увеличение левого предсердия); U – ultrasound lung comet tail sign (УЗ-признак «хвоста кометы» при обследовании легких); E – pleural (or pericardial) effusion sign (плевральный или перикардиальный выпот). Осмотр начинается с УЗИ сердца: оцениваются глобальная функция ЛЖ и размер левого предсердия (визуальное сопоставление левого предсердия и аорты). Далее производится осмотр передней поверхности легких (выявление УЗ-признака «хвоста кометы», который в сочетании с увеличенным левым предсердием свидетельствует о застойных явлениях), затем оценивается боковая поверхность легких (выявление плеврального выпота), далее осмотр производится из субкостальной четырехкамерной позиции: визуально оцениваются сократительная способность ЛЖ, наличие выпота в полости перикарда, признаки увеличения ПЖ (по отношению размера ПЖ к размеру ЛЖ) и состояние НПВ. Следует отметить, что в данном протоколе имеются только косвенные указания на ТЭЛА как возможную причину одышки (в протокол не включено УЗИ глубоких вен голеней), а также недостаточное внимание уделяется УЗ-признакам, характерным для пневмонии как одной из причин острой одышки.

Для дифференциальной диагностики острой одышки в случае высокой вероятности кардиальной причины может быть использован протокол RADiUS (Rapid Assessment of Dyspnea with UltraSound – быстрая оценка одышки с помощью УЗИ), состоящий из четырех основных и одного дополнительного компонента [52]. К основным компонентам фокус-УЗИ относятся: 1) осмотр сердца с оценкой наличия выпота в перикарде / тампонады, а также определение сократительной функции и размеров ПЖ и ЛЖ (выявляются признаки перегрузки правых камер сердца); 2) оценка НПВ (диаметр, уменьшение на вдохе); 3) УЗ-оценка наличия выпота в плевральной полости; 4) УЗ-оценка легких на предмет наличия пневмоторакса, интерстициального компонента, пневмонии. Дополнительный компонент – ограниченный фокус-УЗИ глубоких вен нижних конечностей.

Объединение нескольких УЗ-протоколов в ряде случаев дает дополнительные диагностические преимущества. В пилотном исследовании, проведенном D. Kowalczyk и соавт., было показано, что совместное использование протоколов BLUE, eFAST и FATE (Focus Assessed Transthoracic Echo – трансторакальная фокус-ЭхоКГ-оценка) [22] имеет преимущества на этапе догоспитальной диагностики плеврального выпота как причины одышки [53]. В настоящее время в клинической практике активно используются различные варианты Multi-organ point-of-care ultrasound – POCUS с последовательной оценкой нескольких органов, одним из вариантов которых является Triple scan – протокол, включающий в себя POCUS легких, сердца и НПВ [54]. Использование протокола Triple scan существенно увеличивает ди-

Рис. 3. Алгоритм диагностики острой одышки. Адаптировано из [50].

Fig. 3. Algorithm to diagnose acute dyspnea. Adapted from [50].



агностические возможности в рамках POCUS-диагностики у пациентов с острой одышкой [54].

Визуализация глубоких вен нижних конечностей является неотъемлемой частью многих POCUS-протоколов, используемых для дифференциальной диагностики острой одышки, основной целью которых является исключение/подтверждение ТЭЛА у пациентов. Рекомендации по общей технике проведения УЗИ вен нижних конечностей в режиме фокус-исследования представлены консенсусом российских экспертов в документе «Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов» [16]. В существующих ныне POCUS-протоколах применяются разные техники УЗИ вен нижних конечностей.

Наиболее распространенными являются двух- и трехточечные техники. Поскольку в ряде проведенных исследований было показано, что при тромбозе глубоких вен нижних конечностей тромботические массы с большой вероятностью могут быть выявлены в бедренной и/или подколенной венах, при использовании двухточечной методики проверяется компрессионная способность общей бедренной вены (ОБВ) и подколенной вены (ПВ). Эта методика используется в BLUE-протоколе [24]. В RADiUS-протоколе также рекомендуется ограниченное УЗИ глубоких вен нижних конечностей [52]. При использовании трехточечной методики проверяется компрессионная способность ОБВ, поверхностной бедренной вены (ПБВ) и ПВ. Таким образом, в трехточечном протоколе дополнительно исследуется

ПБВ. В метаанализе, проведенном J.H. Lee и соавт., оценивалась диагностическая значимость двух- и трехточечного POCUS-протоколов. В результате были продемонстрированы высокая чувствительность и специфичность как для трехточечного (90 и 95% соответственно), так и для двухточечного POCUS (91 и 98% соответственно) [55]. Эти результаты были подтверждены и в более позднем систематическом обзоре [56].

При обсуждении практических аспектов дифференциальной диагностики острой одышки следует отметить, что трехточечный протокол позволяет оценить проксимальные и среднедистальные вены, не занимая при этом много времени, и его следует рассматривать как более предпочтительный по сравнению с двухточечным при обследовании стабильных пациентов, тогда как двухточечный протокол имеет преимущества для нестабильных пациентов, так как занимает меньше времени. Среди ограничений стоит отметить, что ни один из этих протоколов POCUS не включает оценку дистальных (ниже колена) тромбозов, которые являются причиной меньшего числа осложнений, но не исключают их [57]. В связи с этим в сомнительных случаях следует отдавать предпочтение развернутому стандартному протоколу исследования [56], который также выполняется в рамках POCUS и заключается в полной компрессии проксимальных отделов ног, при которой компрессия проводится через каждые 1–2 см по всей видимой длине ОБВ и ПВ, а также методика компрессии всей ноги, при которой компрессия проводится по

икроножным венам параллельно ОБВ и ПВ [58], таким образом проводят оценку тромбоза глубоких вен в RUSH–HIMAP-протоколе [59]. Однако развернутые протоколы занимают больше времени, чем протоколы с двумя и тремя точками визуализации [55].

Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации предложила свой алгоритм диагностики причин острой одышки на основе анализа данных УЗИ легких, сердца и НПВ [50] (рис. 3).

Следует отметить, что данный алгоритм предоставляет возможности для выявления широкого спектра заболеваний, клинически проявляющихся острой одышкой, но возможность выявления ТЭЛА в нем не представлена.

Обсуждение

Острая одышка является актуальной проблемой здравоохранения, требующей пристального внимания и дифференцированного, а в ряде случаев – экстренного подхода. В настоящее время фокусированное УЗИ является высокоинформативным, легкодоступным, быстрым и неинвазивным методом, позволяющим дифференцировать кардиогенный и некардиогенный характер острой одышки, выявлять конкретные причины, приведшие к ухудшению состояния пациентов. Метод является доступным для широкого круга специалистов, что позволяет активно внедрять его в отделения разного профиля. Российский согласительный документ «Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога» дает рекомендации по методике проведения фокус-ЭхоКГ и фокус-УЗИ легких относительно измеряемых параметров и характеризует возможные области применения фокус-УЗИ. Существуют два основных протокола, максимально направленных

на дифференциальную диагностику кардиальных и некардиальных причин острой одышки – BLUE-протокол, направленный на верификацию респираторных причин острой одышки, и RADiUS-протокол, который делает акцент на поиске кардиальных причин одышки.

Активно исследуется клиническая значимость тройного протокола (Triple scan), включающего POCUS легких, сердца и НПВ. В перспективе необходимо разработать объединенный пошаговый алгоритм диагностики кардиогенных и респираторных причин одышки, позволяющий проводить максимально быструю и точную всестороннюю диагностику.

Заключение

В настоящее время имеется достаточно научной информации для понимания высокой диагностической значимости, информативности и ценности фокусированного УЗИ в дифференциальной диагностике острой одышки. Неоспоримыми являются быстрота и доступность данного метода исследования для широкого круга врачей разных специальностей и лечебных учреждений разного уровня. В то же время сохраняется потребность в стандартизации алгоритма последовательной POCUS-диагностики у пациентов, который позволит при минимальных трудо- и времязатратах провести высокоэффективное установление причин острой одышки у коморбидных терапевтических пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алдюхова Екатерина Юрьевна – врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0009-0008-5349-0548

Князькова Александра Александровна – стажер-исследователь каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: jamaica.sasha@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-2678-0187

Ладанова Екатерина Сергеевна – студентка 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0004-7891-9567

Мухина Надежда Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1785-7276; Scopus Author ID: 57193323820

Комарова Ирина Севастьяновна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6425-0621, Scopus Author ID: 44661507200

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3329-7846; SciProfiles: 1150792; Scopus Author ID: 59157754500

Поступила в редакцию: 03.06.2025

Поступила после рецензирования: 17.06.2025

Принята к публикации: 19.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina Yu. Aldyukhova – ultrasound doctor, S.S. Yudin City Clinical Hospital. ORCID: 0009-0008-5349-0548

Alexandra A. Knyazkova – Research Intern, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: jamaica.sasha@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-2678-0187

Ekaterina S. Ladanova – 4th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-7891-9567

Nadezhda V. Mukhina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1785-7276; Scopus Author ID: 57193323820

Irina S. Komarova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6425-0621, Scopus Author ID: 44661507200

Svetlana A. Rachina – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3329-7846; SciProfiles: 1150792; Scopus Author ID: 59157754500

Received: 03.06.2025

Revised: 17.06.2025

Accepted: 19.06.2025



Обзор

Значение экстрацеллюлярного матрикса улитки в процессе развития возрастной тугоухости

М.А. Джимгиров^{1✉}, А.Ф. Джимгирова²¹ ABC медицина, Москва, Россия;² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

✉murkudda@mail.ru

Аннотация

Возрастная потеря слуха (ВПС) – распространенное заболевание среди людей преклонного возраста. Внеклеточный матрикс (ВКМ) – важная бесклеточная структура организма, состоящая из белков, таких как коллаген, протеогликаны и гликопротеины. Он формирует структурный каркас тканей, регулирует клеточные процессы и поддерживает их функции. В улитке ВКМ регулирует морфогенез и дифференцировку слуховых клеток, а также влияет на работу волосковых клеток и сосудов. Старение организма и возрастные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и тугоухость, связаны с изменениями в ВКМ, включая фиброз и нарушение клеточных функций. Исследования ВКМ при врожденной тугоухости могут помочь понять ее механизмы и разработать новые методы лечения.

Цель. Обобщить современные данные литературы и оценить роль механизмов, протекающих в ухе при ВПС, а также выявить пробелы в знаниях, требующие проведения дальнейших исследований.

Материалы и методы. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам на русском и английском языках: «возрастная потеря слуха», «анатомия уха», «улитка», «волосковые клетки уха», «hearing loss diagnosis», «causes of hearing loss», «tectorial membrane».

Результаты. Изменения в структуре и составе ВКМ в ходе старения улитки могут создавать предпосылки для развития различных патологий, включая ВПС. Однако роль молекул, ассоциированных с ВКМ, в развитии ВПС остается недостаточно изученной. Это указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Заключение. ВКМ является критически важным компонентом улитки внутреннего уха. На макроскопическом уровне ВКМ не только обеспечивает структурную целостность улитки, но и играет ключевую роль в восприятии и передаче звуковых сигналов, а также в поддержании ионного баланса в перилимфе и эндолимфе. В ходе старения улитки происходят изменения в структуре и составе ВКМ, что может создавать предпосылки для развития ВПС.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, улитка, матриксные металлопротеиназы, возрастная потеря слуха, текториальная мембрана, базальная мембрана, спиральная связка.

Для цитирования: Джимгиров М.А., Джимгирова А.Ф. Значение экстрацеллюлярного матрикса улитки в процессе развития возрастной тугоухости. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 113–117. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00700

Review

The role of cochlea extracellular matrix in age related hearing loss

Mergen A. Dzhimgirov^{1✉}, Alina F. Dzhimgirova²¹ ABC Medicine, Moscow, Russia;² S.S. Yudin State Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉murkudda@mail.ru

Abstract

Age-related hearing loss (ARHL) is a common condition among the elderly. Extracellular matrix (ECM) is an important cell-free structure of the body consisting of proteins such as collagen, proteoglycans and glycoproteins. It forms the structural framework of tissues, regulates cellular processes and maintains their function. In the cochlea, VSM regulates the morphogenesis and differentiation of auditory cells, and influences the function of hair cells and blood vessels. Aging of the body and age-related diseases such as Alzheimer's disease and hearing loss are associated with changes in the VKM, including fibrosis and impaired cellular function. Studies of the VSM in congenital hearing loss may help to understand its mechanisms and develop new treatments.

The **aim** of the study was to summarize the current literature data and to evaluate the mechanisms that occur in the ear in age-related hearing loss, as well as to identify gaps in knowledge that require further research.

Materials and methods. The authors searched for publications in the electronic databases PubMed, Google Scholar, and eLibrary. The search was conducted using the following keywords in Russian and English: “age-related hearing loss”, “ear anatomy”, “cochlea”, “hair cells of the ear”, “hearing loss diagnosis”, “causes of hearing loss”, “tectorial membrane”.

Results. Changes in the structure and composition of the VSM during cochlear aging may create prerequisites for the development of various pathologies, including CHD. However, the role of VCM-associated molecules in the development of CHD remains poorly understood. This indicates the need for further research in this area.

Conclusion. The VSM is a critical component of the cochlea of the inner ear. At the macroscopic level, the VSM not only ensures the structural integrity of the cochlea, but also plays a key role in the perception and transmission of sound signals and in maintaining ionic balance in the perilymph and endolymph. During cochlear aging, changes in the structure and composition of the VSM occur, which may set the stage for the development of CHD.

Keywords: extracellular matrix, cochlea, matrix metalloproteinases, age-related hearing loss, tectorial membrane, basal membrane, spiral ligament.

For citation: Dzhimgirov M.A., Dzhimgirova A.F. The role of cochlea extracellular matrix in age related hearing loss. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 113–117 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00700

Введение

Внеклеточный матрикс (ВКМ) – это трехмерная бесклеточная структура, присутствующая в тканях организма, преимущественно состоящая из белков. Основные компоненты ВКМ включают коллаген, протеогликаны и гликопротеины [1, 2]. В организме человека на долю ВКМ приходится примерно треть общей массы тела. Этот компонент выполняет ключевые функции в поддержании физиологической структуры и функционирования тканей. ВКМ не только создает каркас, но и активно регулирует клеточные процессы, такие как дифференцировка, пролиферация и миграция клеток.

Улитка как слуховой рецептор представляет собой тонко структурированный орган со специфичными топологией и механико-электрическими свойствами. Внутри улитки ВКМ включает текториальную и базилярную мембраны, спиральный лимб и спиральную связку, которые регулируют ее морфогенез и дифференцировку слуховых клеток [3, 4]. Вибрация текториальной и базилярной мембран обеспечивает механико-электрическое преобразование звуковых сигналов. Спиральная связка и сосудистый ствол поддерживают гомеостаз эндокохлеарного потенциала в улитке. Изменения во внеклеточном матриксе могут влиять на выживание и функционирование волосковых и поддерживающих клеток.

Старение представляет собой многокомпонентный биологический процесс, включающий многочисленные молекулярные и клеточные изменения. В результате исследований были идентифицированы двенадцать ключевых признаков старения, включающих геномную нестабильность, укорочение теломер, эпигенетические модификации, потерю протеостаза, нарушения в макроаутофагии, дерегуляцию метаболизма питательных веществ, митохондриальную дисфункцию, клеточное старение, истощение стволовых клеток, изменения в межклеточной коммуникации, хроническое воспаление и дисбиоз [5, 6]. ВКМ играет ключевую роль в этих процессах. Стареющий ВКМ способен передавать клеткам сигналы старения, а стареющие клетки в свою очередь могут влиять на состав и структуру ВКМ через секретируемые ими факторы [6]. Воспалительные цитокины, продуцируемые стареющими клетками, могут способствовать развитию возрастного фиброза [7]. Изменения в структуре и компонентах ВКМ оказывают влияние на функции стареющих клеток и играют важную роль в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и возрастная макулярная дегенерация [8].

Возрастная тугоухость, или пресбиакузис, является одним из наиболее распространенных слуховых нарушений у пожилых людей во всем мире. Она характеризуется прогрессирующей и необратимой потерей слуха, преимущественно в высокочастотном диапазоне, значительно снижая качество жизни пожилых людей [9, 10]. В условиях старения населения разработка методов профилактики и замедления прогрессирования пресбиакузиса, а также эффективных способов улучшения слуха у пациентов с этим заболеванием приобретает особую актуальность. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза данного состояния, ме-

ханизмы его развития остаются недостаточно исследованными. Предполагается, что дегенеративные изменения внутренних и наружных волосковых клеток улитки, сосудов внутреннего уха и слухового нерва могут играть ключевую роль в развитии возрастной тугоухости [11]. Изменения в ВКМ улитки играют ключевую роль в патогенезе различных заболеваний, включая старение, повреждение слуховой системы, ототоксическую глухоту и фиброз, связанный с кохлеарными имплантатами. Число исследований, направленных на изучение влияния дегенерации ВКМ на развитие врожденной прогрессирующей тугоухости (ВПС), ограничено.

Цель исследования – обобщить современные данные литературы и оценить роль механизмов, протекающих в ухе при ВПС, а также выявить пробелы в знаниях, требующие проведения дальнейших исследований.

Материалы и методы

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам на русском и английском языках: «возрастная потеря слуха», «анатомия уха», «улитка», «волосковые клетки уха», «hearing loss diagnosis», «causes of hearing loss», «tectorial membrane». Временной интервал поиска – с 2008 по 2025 г. В исследование включали статьи, опубликованные преимущественно за последние 5 лет, однако в случае высокой научной значимости включали и более ранние работы. При необходимости авторы проводили дополнительный поиск иной релевантной литературы, касающейся клинико-прогностического значения ВПС.

Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего извлекался полный текст релевантных исследований. В процессе подготовки обзора был использован следующий алгоритм для отбора источников: до начала скрининга исключались дубликаты; в процессе скрининга авторы анализировали названия и аннотации отобранных статей, проверяя их соответствие теме обзора и наличие полного текста, на данном этапе исключали тезисы, статьи и работы, не имеющие полного текста; полнотекстовые рукописи прошли оценку на соответствие критериям включения.

Критерии включения: оригинальные исследования, опубликованные в рецензируемых научных журналах полнотекстовые обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, рандомизированные контролируемые или экспериментальные исследования *in vitro*, *in vivo*, а также описания клинических случаев на русском или английском языке, содержащие вышеуказанные ключевые слова.

В конечном итоге в настоящий обзор было включено 60 источников. Алгоритм отбора продемонстрирован на рисунке.

Результаты и обсуждение

ВКМ улитки и внеклеточные протеазы

ВКМ улитки состоит из разнообразных белковых компонентов, называемых матриосомами [12, 13]. К ним относятся коллаген, гликопротеины, протеогликаны и

Алгоритм отбора первоисточников.
The algorithm for selecting primary sources.



другие белки. Эти компоненты играют ключевую роль в формировании и поддержании структуры ВКМ [14, 15]. Коллаген является основным структурным белком ВКМ, обеспечивающим его прочность и устойчивость к растяжению. Гликопротеины формируют базовую структуру матрикса и выполняют функцию лигандов для клеточных рецепторов, таких как интегрины, способствуя взаимодействию клеток с ВКМ. Протеогликаны состоят из белка, к которому присоединены гликозаминогликаны, придающие матриксу отрицательный заряд [16, 17]. Гликозаминогликаны, особенно гепарансульфат, регулируют гомеостаз ВКМ, взаимодействуя с различными факторами и способствуя их проникновению в матрикс. Кроме того, гликозаминогликаны и гликопротеины играют важную роль в связывании и транспорте факторов роста, цитокинов и других биологически активных молекул, обеспечивая ремоделирование и поддержание структуры ВКМ. Белки, участвующие в сшивании и ремоделировании ВКМ, включают факторы роста, цитокины и муцины [18].

Текториальная мембрана

Текториальная мембрана (ТМ), расположенная над кортиевым органом, имеет спиральную форму, аналогичную структуре самого органа. С возрастом в ТМ происходят морфологические и биохимические изменения. В образцах височных костей лиц престарелого возраста с ВПС наблюдаются истончение ТМ, ее отделение от спирального лимба и прикрепление апикальной части к мембране Рейсснера, а также деформация базальных участков ТМ [19]. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии было исследовано старение улитки у мышей разного возраста. Установлено, что дегенеративные изменения в ТМ начинаются в апикальном отделе улитки и постепенно распространяются на средний и базальный отделы [20, 21]. У мышей в возрасте 12–18 мес наблюдаются признаки набухания и истончения ТМ, однако внутреннее и наружные волосковые клетки кортиева органа, а также нейроны спирального ганглия остаются интактными [22]. Это указывает на то, что дегенеративные изменения в ТМ предшествуют потере сенсорных клеток и нейронов. На этом этапе у мышей отмечается легкая потеря слуха. К 24–30 мес анало-

гичные изменения происходят и в базальной части ТМ, что сопровождается усилением потери слуха. Кроме того, ТМ отделяется от спирального лимба и контактирует с мембраной Рейсснера. Матриксные компоненты подвергаются значительной деградации, что особенно выражено в ядре сухожилия и коллагеновых волокнах [23]. В матриксе сухожилия у 12-месячных мышей линии СВА/Са выявлены обширные лакуны, что указывает на потерю матричного материала [23]. К 24–30 мес ядро сухожилия практически полностью исчезло, сохранив лишь плотные фибриллярные комплексы на поверхности и на дистальном конце.

Старение и дегенерация ТМ коррелируют с изменениями в экспрессии таких белков, как α -текторин, β -текторин и СеАСАМ16. Иммунофлюоресцентное окрашивание позволяет выявить снижение уровня экспрессии α -текторина и β -текторина в апикальной части ТМ у мышей линии СВА/Са в возрасте 18–19 мес по сравнению с 6-месячными особями [17]. В базальной части ТМ уровень экспрессии этих белков оставался неизменным. С 24 мес наблюдается дальнейшее снижение экспрессии α -текторина и β -текторина как в апикальной, так и в базальной части ТМ. Параллельно с этим экспрессия СеАСАМ16 увеличивается с возрастом и уменьшается в направлении от апикальной к базальной части улитки. У мышей линии С57BL/6J с нокаутированным геном *Seacam16* (*Seacam16KO/KO*) наблюдается ускоренное старение ТМ внутреннего уха. Уже к 6 мес у них отмечаются изменения в матриксе апикального поворота ТМ, которые к 12 мес распространяются на базальный поворот, а к 26 мес затрагивают все отделы. У мышей дикого типа (*Seacam16+/+*) аналогичные изменения начинаются только с 6 мес [24]. Отмечается, что жесткость ТМ у мышей *Seacam16KO/KO* снижена по сравнению с 3–4-месячными мышами из контрольной группы. Порог акустического рефлекса ствола мозга на частотах 4–12 кГц у них увеличивается уже к 12 мес, что сопровождается снижением порога отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения [25]. Эти результаты свидетельствуют о фенотипе преждевременного старения у мышей *Seacam16KO/KO*, что может указывать на роль *Seacam16* в патогенезе ауто-сомно-рецессивной ВПС [26]. Однако наиболее выра-

женные изменения у них наблюдаются в апикальном отделе ТМ, в то время как у мышей дикого типа тугоухость развивается в базальном отделе, что требует дальнейшего изучения механизмов старения ТМ [27]. Окрашивание гистологических срезов улитки толудиновым синим у 12-месячных мышей-самцов линии C57BL/6J, S129SvEv и CBA/Ca выявило значительное повреждение матрикса тимпанальной мембраны у мышей линии C57BL/6J по сравнению с мышами S129SvEv и CBA/Ca, у которых повреждения были минимальными. Наблюдается выраженная потеря матрикса апикальной части ТМ при минимальном повреждении базальной части. У мышей линии C57BL/6J в возрасте 26 мес были выявлены практически полная утрата экспрессии α -текторина, снижение экспрессии β -текторина и SEASAM16 в тимпанальной мембране. Аналогичные изменения были обнаружены у 30-месячных мышей линии CBA/Ca. Однако нельзя однозначно утверждать, что α -текторин наиболее чувствителен к возрастным изменениям [28, 29]. Остается неясным, какие клеточные элементы продуцируют и поддерживают уровень α -текторина, также неизвестны точные механизмы, приводящие к его снижению. С возрастом происходят значительные трансформации в морфологии, структурных характеристиках, химическом составе и функциональных свойствах тканей внутреннего уха, приводящих к развитию сенсоневральной тугоухости [30, 31]. Механизмы, обуславливающие прогрессирующую потерю слуха, требуют дальнейшего изучения.

Базиллярная мембрана

Базиллярная мембрана (БМ) – это слой ВКМ, расположенный между сенсорными эпителиальными клетками, состоящий из внутренних и наружных волосковых клеток, опорных клеток и мезотелиальных клеток, граничащих с барабанной перепонкой [32]. В гистологических срезах височной кости пациентов с ВПС наблюдаются утолщение и кальцификация БМ [33, 34]. На животных моделях 30-месячных крыс дикого типа выявлено значительное увеличение толщины БМ, которое отсутствовало у 2-месячных крыс данного типа. При этом не обнаружено существенных различий в толщине апикальной и средней БМ. Около 25% мРНК, экспрессирующихся во внутреннем ухе мыши, участвуют в процессах пролиферации, дифференцировки, морфогенеза и функционального созревания сенсорных эпителиальных клеток. J. Zhang и соавт. для исследования молекулярных изменений в улитке мышей разного возраста использовали микрочип GeneChip, предназначенный для анализа экспрессии мРНК [35]. Анализ проводился на материале улиток 21-дневных, 3-месячных и 9-месячных мышей линии C57BL/6J, а также 21-дневных, 9-месячных и 16-месячных мышей линии CBA/Ca. В результате исследования было выявлено, что экспрессия мРНК семейства miR-29 увеличивается с возрастом как у представителей линии C57BL/6J, так и у мышей CBA/Ca. мРНК miR-29 способна ингибировать экспрессию генов, кодирующих такие компоненты ВКМ, как коллаген, эластин и фибронектины [36, 37]. Экспрессия miR-29а была обнаружена не только в клетках кортиева органа, сосудистом русле и спиральном

ганглии, но и в структурах ВКМ, включая спиральный край и БМ, что было подтверждено в исследованиях на мышах miR-29aKO/KO и C57BL/6J [38]. У первых (miR-29aKO/KO) в возрасте 2–5 мес наблюдалось прогрессирующее снижение слуха, что проявлялось в увеличении порогов слухового восприятия на частотах 8, 16 и 32 кГц при регистрации вызванных акустических рефлексов [39, 40]. Гистологическое исследование 4-месячных мышей линии miR-29aKO/KO позволило выявить значительную потерю наружных волосковых клеток в базальной и апикальной частях улитки, а также внутренних волосковых клеток в ее базальной части. Также наблюдались истончение сосудистого стриатума и уменьшение числа нейронов в базальной части спирального ганглия. Электронно-микроскопическое исследование выявило слияние оставшихся стереоцилий волосковых клеток у мышей miR-29aKO/KO [41, 42]. Было определено, что экспериментальное выведение из строя miR-29а у мышей приводит к усилению экспрессии генов, связанных с базальной мембраной улитки, включая COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, LAMB2 и LAMC1. Иммунофлуоресцентный анализ замороженных срезов улитки 4-месячных мышей с нокаутированной miR-29а показал значительное увеличение экспрессии COL4A1 и LAMB2 в БМ [43, 44]. Трансмиссионная электронная микроскопия выявила утолщение базальной пластинки в базальном отделе, а также увеличение коллагеновых волокон в БМ под клетками внутренней колонны и клетками Дейтера, что также подчеркивает важную роль miR-29а в поддержании структурной целостности БМ. Утолщение БМ в базальном повороте у мышей с нокаутированной miR-29а сходно с изменениями, наблюдаемыми в БМ стареющих крыс. Это позволяет предположить наличие связи между прогрессирующим старением улитки у мышей и утолщением БМ в базальном отделе [46]. Таким образом, утолщение БМ может быть одним из механизмов развития ВПС.

Спиральная связка

Спиральная связка является важной структурой латеральной стенки среднего канала улитки. Она расположена между сосудистой полоской и БМ [47]. Сосудистая полоска, находящаяся латеральнее спиральной связки, огибает внешнюю костную стенку улитки, проходя над мембраной Рейсснера в верхней части спирального канала, и нижним концом прикрепляется к БМ. Одним из патологических механизмов, лежащих в основе ВПС, является дегенерация сосудистой полоски и спирального органа на латеральной стенке улитки, что приводит к развитию метаболической тугоухости [48, 49]. Дегенеративные изменения в сосудистой полоске, проявляющиеся в потере фиброцитов, происходят раньше, чем в сосудистом стриатуме и волосковых клетках. В ходе исследования был проанализирован 151 образец височной кости, включая 15 образцов от пожилых пациентов с потерей слуха. В этих образцах наблюдалась значительная дегенерация сосудистого сплетения, сопровождающаяся атрофией или исчезновением фиброцитов. Эти данные указывают на то, что дегенерация сосудистого сплетения может быть одним из ключевых

механизмов развития ВПС [50, 51]. Для оценки возрастных изменений в морфологии сосудистого сплетения образцы височной кости были разделены на три возрастные группы: 15–38 лет (8 образцов), 51–59 лет (8 образцов) и 64–84 года (9 образцов). В результате исследования было установлено, что объем сосудистого сплетения у представителей группы 64–84 лет значительно меньше по сравнению с группой 15–38 лет. Это свидетельствует о значительных морфологических изменениях и уменьшении объема сосудистого сплетения при старении организма.

Роль молекул ВКМ, потенциально ассоциируемых с развитием ВПС

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ являются ключевыми молекулами, регулирующими ВКМ, которые участвуют в процессах ремоделирования и поддержания гомеостаза ВКМ. ММП играют важную роль в клеточных процессах, включая жизненный цикл клеток, их старение, апоптоз и другие регуляторные функции [52]. Семейства ММП опосредуют процессы регуляции клеточного старения через секреторный фенотип [53, 54]. В исследовании, проведенном на базе данных Биобанка клиники Мэйо, было изучено 28 белков у 1923 лиц старше 65 лет с одним хроническим заболеванием. Целью было выявление связи между плазменными уровнями этих белков и риском смерти. При использовании логистической регрессии и последующего анализа LASSO 36 белков было обнаружено, что концентрация ММП-12 отрицательно коррелирует с продолжительностью жизни, что указывает на наличие потенциальной связи между повышенным содержанием ММП-12 в плазме и продолжительности жизни [55, 56]. Семейства ММП также активно исследуются в контексте дегенеративных заболеваний сетчатки, где они играют важную роль в поддержании жизнеспособности клеток сетчатки и нейронов. ММП и тканевые ингибиторы металлопротеиназ активно экспрессируются в различных тканях внутреннего уха, таких как сосудистый стриятум, слуховой сенсорный эпителий и спиральный ганглий. Данные ферменты играют ключевую роль в патогенезе шумоиндуцированной и аминогликозид-индуцированной потери слуха, а также в развитии наследственной тугоухости, включая синдром Альпорта и гипергомоцистеинемии [57, 58]. Тем не менее их роль в формировании врожденных пороков развития уха остается недостаточно изученной.

Роль ММП в нарушениях слуха

Исследования, посвященные отношению роли семейства ММП к нарушениям слуха, включают анализ генетических ассоциаций, направленных на выявление генетических факторов, связанных с потерей слуха [59]. Установлено наличие положительной корреляции между ММП-2 и ВПС. Анализ экспрессии ММП-9 в слуховой коре и гиппокампе мышей линии C57BL/6J показал увеличение уровня экспрессии у 15-месячных животных по сравнению с 3-месячными. Изучение спинномозговой жидкости 65 пациентов с болезнью Альцгеймера и 44 пациентов с болезнью Альцгеймера и сопутствующей потерей слуха выявило разницу в среднем уровне ММП-3 в спинномозговой жидкости. Так, у лиц первой группы концентрация ММП-3 составила 0,52 нг/мл, тогда как у второй – 0,37 нг/мл. Уровень ММП-3 в спинномозговой жидкости пациентов с ВПС оказался значимо выше ($p=0,004$) и коррелировал с порогом чистого тона [60]. Несмотря на ключевую роль молекул ВКМ в нейродегенеративных процессах, число исследований, посвященных изменениям ВКМ при ВПС, остается ограниченным. Недостаточно изучены взаимосвязи между ВКМ и механизмами развития нарушений слуха.

Заключение

ВКМ является критически важным компонентом улитки. На макроскопическом уровне ВКМ не только обеспечивает структурную целостность улитки, но и играет ключевую роль в восприятии и передаче звуковых сигналов, а также в поддержании ионного баланса в перилимфе и эндолимфе. На микроскопическом уровне компоненты ВКМ участвуют в развитии и жизненном цикле слуховых сенсорных клеток. В последние годы активно исследуется роль ВКМ в дифференцировке этих клеток. Патогенез ВПС представляет собой сложный процесс. В ходе старения улитки происходят изменения в структуре и составе ВКМ, что может создавать предпосылки для развития ВПС. Молекулы, ассоциированные с ВКМ, такие как ММП и тканевые ингибиторы металлопротеиназ, также вовлечены в патогенез различных форм сенсоневральной тугоухости, однако их роль в развитии ВПС остается недостаточно изученной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Джимгиров Мерген Аюкаевич – врач-оториноларинголог, ABC медицина. E-mail: murkudda@mail.ru; ORCID: 0009-0006-6468-4837

Джимгирова Алина Федоровна – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина». E-mail: www.akp94@mail.ru; ORCID: 0009-0006-2647-4644

Поступила в редакцию: 27.03.2025

Поступила после рецензирования: 23.04.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mergen A. Dzhimgirov – otorhinolaryngologist, ABC Medicine. E-mail: murkudda@mail.ru; ORCID: 0009-0006-6468-4837

Alina F. Dzhimgirova – ultrasound doctor, S.S. Yudin State Clinical Hospital. E-mail: www.akp94@mail.ru; ORCID: 0009-0006-2647-4644

Received: 27.03.2025

Revised: 23.04.2025

Accepted: 15.05.2025



Оригинальная статья

Особенности метаболизма витамина D и регуляции кальций-фосфорного обмена при нормальной беременности

Е.А. Пигарова, И.А. Кацобашвили✉, С.Ю. Воротникова, Е.Е. Бибик, Л.К. Дзеранова, В.А. Иоутси, Л.В. Никанкина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

✉kacobashvili.ilana@mail.ru

Аннотация

Витамин D играет ключевую роль в поддержании гомеостаза кальция и фосфора, а также влияет на нормальное развитие плода и снижает риск гипокальциемии, мышечных судорог и инфекций дыхательных путей у детей. Несмотря на то что общий уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) является общепринятым маркером обеспеченности витамином D, он не полностью отражает сложные биологические эффекты многочисленных метаболитов витамина D. Особая физиологическая адаптация организма женщины в период беременности требует детального изучения динамики как 25(OH)D, так и других метаболитов витамина и их связи с кальций-фосфорным обменом.

Цель. Изучение особенностей метаболизма витамина D и их связи с кальций-фосфорным обменом при нормальной беременности в сравнении с контрольной группой здоровых женщин.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное динамическое проспективное сравнительное исследование, в рамках которого у группы беременных женщин (n=38) проводилось динамическое обследование в I, II и III триместрах для оценки ряда показателей метаболизма витамина D методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Для сравнения сформирована контрольная группа небеременных женщин (n=20), сопоставимых по возрасту (p=0,076).

Результаты. В исследовании у беременных женщин по сравнению с контрольной группой выявлены значимые изменения в обмене кальция и витамина D. У беременных во всех триместрах отмечалось снижение уровней общего кальция и альбумина, а также паратгормона (ПТГ), при этом концентрации скорректированных кальция и фосфора не изменялись. По метаболитам витамина D у беременных зарегистрированы более высокие уровни 25(OH)D₃, 3-epi-25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃ с постепенным увеличением к III триместру, для 24,25(OH)₂D₃ отмечена тенденция к росту во II триместре. Соотношения 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ и 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃, отражающие активность 3-эпимеризации и 24-гидроксилирования соответственно, были выше во всех триместрах по сравнению с контролем, а соотношение 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃, отражающее активность 1α-гидроксилирования, продемонстрировало сложную динамику со снижением во II триместре и дальнейшим ростом в III триместре.

Заключение. Впервые проведена комплексная оценка метаболитов витамина D при нормальной беременности. Полученные данные подтверждают существование комплексной и высококоординированной системы регуляции витамина D при беременности, направленной на обеспечение потребностей плода и поддержание минерального гомеостаза матери. Усиление активации и эпимеризации, снижение дезактивации рассматриваются как часть физиологической адаптации, критически важной для нормального течения беременности и развития плода.

Ключевые слова: витамин D, беременность, метаболиты витамина D, кальцитриол, 3-epi-25(OH)D₃, 24,25(OH)₂D₃, ПТГ-подобный пептид.

Для цитирования: Пигарова Е.А., Кацобашвили И.А., Воротникова С.Ю., Бибик Е.Е., Дзеранова Л.К., Иоутси В.А., Никанкина Л.В. Особенности метаболизма витамина D и регуляции кальций-фосфорного обмена при нормальной беременности). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 118–127. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00701

Original Article

Features of vitamin D metabolism and regulation of calcium phosphorus homeostasis in normal pregnancy

Ekaterina A. Pigarova, Ilana A. Katsobashvili✉, Svetlana Yu. Vorotnikova, Ekaterina E. Bibik, Larisa K. Dzeranova, Vitaliy A. Ioutsi, Larisa V. Nikankina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

✉kacobashvili.ilana@mail.ru

Abstract

Vitamin D plays a key role in maintaining calcium and phosphorus homeostasis, influences normal fetal development, and reduces the risk of hypocalcemia, muscle cramps, and respiratory infections in children. Although total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) is the generally accepted marker of vitamin D status, it does not fully reflect the complex biological effects of the numerous vitamin D metabolites. The specific metabolic adaptation of the maternal organism during pregnancy requires a detailed investigation of the dynamics of both 25(OH)D and other metabolites of vitamin D, as well as their relationship with calcium-phosphorus metabolism.

Aim. Study of the features of vitamin D metabolism and its relationship with calcium-phosphorus homeostasis in normal pregnancy compared with a control group of healthy non-pregnant women.

Materials and methods. A single-center observational, prospective, dynamic, comparative study was conducted, in which a group of pregnant women (n=38) underwent sequential examinations in the first, second, and third trimesters to assess the vitamin D metabolome using ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). For comparison, a control group of non-pregnant women (n=20), matched for age (p=0.076), was formed.

Results. The study revealed significant alterations in calcium and vitamin D metabolism in pregnant women compared with the control group. Across all trimesters, pregnant women showed decreased levels of total calcium, albumin, and parathyroid hormone (PTH), while albumin-corrected calcium and phosphorus remained unchanged. Regarding vitamin D metabolites, pregnant women demonstrated substantially higher levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$, 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$, and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, with a progressive increase toward the third trimester, whereas $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ showed a tendency to rise in the second trimester. The ratios of 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ and $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, reflecting the activity of 3-epimerization and 24-hydroxylation respectively, were consistently higher in all trimesters compared with controls, while the ratio of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$, reflecting 1α -hydroxylation activity, exhibited a complex pattern, with a decline in the second trimester followed by an increase in the third trimester.

Conclusion. For the first time, a comprehensive assessment of vitamin D metabolites in normal pregnancy has been conducted. The findings confirm the existence of a complex and highly coordinated regulatory system of vitamin D metabolism during pregnancy, aimed at meeting fetal requirements while maintaining maternal mineral homeostasis. Enhanced activation and epimerization, along with reduced deactivation, appear to represent a physiological adaptation critically important for the normal course of pregnancy and fetal development.

Keywords: vitamin D, pregnancy, vitamin D metabolites, calcitriol, 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH-related peptide.

For citation: Pigarova E.A., Katsobashvili I.A., Vorotnikova S.Yu., Bibik E.E., Dzeranova L.K., Ioutsy V.A., Nikankina L.V. Features of vitamin D metabolism and regulation of calcium phosphorus homeostasis in normal pregnancy. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 118–127 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00701

Введение

К настоящему времени установлено существование более 50 метаболитов витамина D, из которых наиболее изученными остаются лишь два – $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Это связано прежде всего с их ключевой ролью в регуляции кальций-фосфорного обмена. При этом $25(\text{OH})\text{D}_3$, или кальцидиол, рассматривается как оптимальный маркер обеспеченности витамином D, что, однако, приводит к потенциальной недооценке биологической значимости других метаболитов [1]. В литературе представлено ограниченное количество данных о специфике метаболизма витамина D во время беременности, а имеющиеся результаты требуют подтверждения с использованием более точных аналитических методов. Согласно ряду исследований [2], у беременных женщин с ранних сроков наблюдается физиологическое повышение уровней циркулирующего $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и его транспортного белка с трехкратным увеличением в III триместре и последующей нормализацией после родов. Кроме того, в некоторых исследованиях отмечено конкордантное повышение уровня C3 -эпимера – 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ [3].

Механизмы, лежащие в основе активации почечной 1α -гидроксилазы во время беременности, до конца не ясны. Известно, что классические регуляторы, такие как паратгормон (ПТГ), в этот период, как правило, остаются стабильными [4]. Предполагается, что в регуляции активности фермента могут участвовать и другие гормональные факторы, включая ПТГ-подобный пептид (ПТГпп), эстрадиол, пролактин и плацентарный лактоген. Остаются также не полностью изученными причины роста уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ во время беременности [5], его соотношение с $25(\text{OH})\text{D}_3$ [6], а также тот факт, что значительно повышенные уровни кальцитриола не сопровождаются гиперкальциемией у беременных [7]. Витамин D играет важную роль в регуляции системы «мать–плацента–плод», способствуя нор-

мальному росту и развитию плода, а также снижая риск гипокальциемии, судорог и инфекций дыхательных путей у новорожденных [8]. Современные исследования подчеркивают целесообразность одновременного определения концентраций различных метаболитов витамина D в крови (витамин-D-метаболизма) [9]. Это позволяет более точно оценивать активность различных метаболических путей и может служить основой для понимания патогенеза нарушений, связанных с дефицитом витамина D.

Таким образом, дальнейшее изучение особенностей метаболизма витамина D в период беременности представляется актуальной задачей, важной для углубления представлений о физиологической адаптации и разработки стратегий, направленных на оптимизацию здоровья матери и ребенка.

Цель исследования – изучение особенностей метаболизма витамина D и их связи с кальций-фосфорным обменом при нормальной беременности в сравнении с контрольной группой здоровых женщин.

Материалы и методы

Исследование проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России. Набор групп и обследование выполнены в период с сентября 2023 г. по май 2025 г.

В исследовании приняли участие две группы: группа беременных женщин (1-я группа 1; $n=38$), которые обследовались в I, II и III триместрах, и контрольная группа (2-я группа; $n=20$) условно здоровых небеременных женщин, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Критерии включения в 1-ю группу:

- женский пол;
- возраст от 18 лет до 45 лет;
- беременность;
- подписанное информированное согласие.

Таблица 1. Основные демографические характеристики группы исследования и контрольной группы, Ме [Q1; Q3]

Table 1. Main demographic characteristics of patients in the index and control groups, Me [Q1; Q3]

Признак	1-я группа ($n=38$)	2-я группа ($n=20$)	p , U-test
Возраст, годы	31 [26; 34]	26 [23,5; 32,5]	0,076
ИМТ до беременности/исходный	22,1 [20,5; 25,6]	21,2 [19,8; 23,6]	0,309

Критерии включения во 2-ю группу:

- женский пол;
- возраст от 18 лет до 45 лет;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения (для обеих групп):

- наличие тяжелых соматических заболеваний;
- прием препаратов, оказывающих влияние на всасывание/метаболизм витамина D на протяжении 3 мес, предшествующих исследованию (альфакальцитрол, парикальцитрол, кальцитриол, колекальциферол в дозах выше профилактических, глюкокортикостероиды, тиазидные диуретики, спиронолактон, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холецистамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты, противомикробные средства, химиотерапия, иммуносупрессанты, антагонисты H₂-рецепторов);
- синдром мальабсорбции;
- беременность (для 2-й группы).

Формирование выборки осуществлялось сплошным методом. Отбор участниц осуществлялся при наличии их добровольного информированного согласия на участие и возможности трехкратного последующего наблюдения в рамках одного медицинского учреждения.

Контрольная группа была сформирована методом целенаправленной выборки из числа условно здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, сопоставимых по возрасту и ИМТ с участницами основной группы.

Дизайн исследования – одноцентровое наблюдательное динамическое проспективное двухвыборочное сравнительное нерандомизированное не маскированное исследование с поперечным сравнением.

График обследований: каждая беременная обследовалась **трижды** за беременность – в I (до 13-й недели), II (24–28-я неделя) и III (30–38-я неделя) триместрах.

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России.

Биохимические параметры сыворотки крови: кальций общий (референсный интервал, РИ, 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 35–50 г/л), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).

Исследование интактного ПТГ крови (иПТГ; РИ 15–65 пг/мл) проводилось иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария).

Уровень альбумин-скорректированного кальция (РИ 2,15–2,55 ммоль/л) рассчитывался по формуле: общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный уровень альбумина (г/л)).

ИМТ рассчитывался по формуле (до беременности/исходный): ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)².

Оценка метаболитов витамина D. Исследование метаболитов витамина D выполнено в лаборатории метаболических и протеомных исследований (зав. лабораторией – канд. хим. наук В.А. Иоутси).

Уровни метаболитов витамина D: 25(OH)D₃, общий 25(OH)D, 1,25(OH)₂D₃ (РИ 18–78 нг/мл), 3-epi-25(OH)D₃ (РИ 1–10 нг/мл) и 24,25(OH)₂D₃ (РИ 0,5–5,6 нг/мл) – в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием собственного разработанного метода, успешно прошедшего схему внешнего контроля DEQAS и ранее опубликованного [10]. Отдельные РИ для 25(OH)D₃ не разработаны, РИ для суммы показателей (25(OH)D) ≥ 30 нг/мл определен на основе клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов.

Для оценки активности ферментов, осуществляющих метаболизм витамина D, рассчитаны соответствующие соотношения: 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃ (РИ 7–25), косвенно отражающее активность 24-гидроксилирования; 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ (РИ не разработан) – 1α-гидроксилирования; 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ (РИ не разработан) – 3-эпимеризации.

Образцы сыворотки для измерения метаболитов витамина D хранили при температуре –80°C, избегая повторных циклов замораживания-оттаивания. Работа выполнена с использованием материалов Уникальной научной установки «Коллекция биологического материала пациентов с эндокринными патологиями» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России.

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica v.13 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями – в виде Me [Q₁; Q₃], качественных – абсолютными и относительными частотами. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест), двух зависимых групп – с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения трех и более зависимых выборок был использован критерий Фридмана. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, при выполнении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Значения *p* в диапазоне от скорректированного поправкой порогового уровня значимости до 0,05 рассматривались как статистическая тенденция.

Результаты

Сравнительный анализ контрольной группы и группы беременных в I триместре

Основные параметры кальций-фосфорного обмена, подробная характеристика метаболитов витамина D в I триместре и их сравнительный анализ между группами представлены в табл. 2.

В ходе настоящего исследования проведен сравнительный анализ параметров кальций-фосфорного об-

Таблица 2. Параметры кальций-фосфорного обмена и уровни метаболитов витамина D в основной группе (I триместр) и в контрольной группе, Ме [Q1; Q3]

Table 2. Calcium and phosphorus metabolism parameters and vitamin D metabolite levels in the control and index groups (first trimester), Me [Q1; Q3]

Параметр	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=20)	p, U-test
Кальций общий, ммоль/л	2,29 [2,24; 2,37]	2,39 [2,35; 2,46]	<0,001
Альбумин, г/л	41,3 [40,2; 43,9]	47,0 [46,0; 48,5]	<0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,256 [2,186; 2,312]	2,265 [2,230; 2,315]	0,553
Фосфор, ммоль/л	1,22 [1,15; 1,30]	1,22 [1,15; 1,27]	0,961
ПТГ, пг/мл	19,40 [16,47; 22,59]	36,04 [25,27; 45,29]	<0,001
25(OH)D ₃ , нг/мл	27,45 [21,5; 35,5]	16,40 [11,0; 21,4]	<0,001
3-epi-25(OH)D ₃ , нг/мл	2,3 [1,4; 3,6]	0,95 [0,55; 1,24]	<0,001
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	1,2 [0,9; 1,7]	1,5 [0,5605; 1,940]	0,921
25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	21,4 [18,7; 27,6]	12,7 [10,6; 19,8]	<0,001
1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл	44,045 [30,5; 63,0]	39,75 [34,0; 46,4]	0,314
1,25(OH) ₂ D ₃ /25(OH)D ₃	1,68 [1,11; 2,46]	2,4 [1,69; 3,28]	0,014
3-epi-25(OH)D ₃ /25(OH)D ₃	0,10 [0,07; 0,11]	0,05 [0,05; 0,06]	<0,001

Примечание. Поправка Бонферрони: $p_0=0,05/12=0,004$. Здесь и в табл. 3–5 полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.**Таблица 3. Параметры кальций-фосфорного обмена и уровни метаболитов витамина D в основной группе (II триместр) и в контрольной группе, Ме [Q1; Q3]**

Table 3. Calcium and phosphorus metabolism parameters and vitamin D metabolite levels in the control and index groups (second trimester), Me [Q1; Q3]

Параметр	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=20)	p, U-test
Кальций общий, ммоль/л	2,22 [2,15; 2,3]	2,39 [2,35; 2,46]	<0,001
Альбумин, г/л	38,15 [36,0; 39,4]	47,0 [46,0; 48,5]	<0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,257 [2,222; 2,340]	2,265 [2,230; 2,315]	0,622
Фосфор, ммоль/л	1,185 [1,08; 1,25]	1,22 [1,15; 1,27]	0,323
ПТГ, пг/мл	22,55 [18,27; 31,50]	36,04 [25,27; 45,29]	0,001
25(OH)D ₃ , нг/мл	42,9 [32,6; 49,9]	16,40 [11,0; 21,4]	<0,001
3-epi-25(OH)D ₃ , нг/мл	4,0 [2,6; 4,9]	0,95 [0,55; 1,24]	<0,001
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	2,25 [1,7; 2,8]	1,5 [0,5605; 1,940]	0,001
25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	18,15 [15,6; 20,9]	12,7 [10,6; 19,8]	0,004
1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл	52,62 [41,20; 68,50]	39,75 [34,0; 46,4]	0,001
1,25(OH) ₂ D ₃ / 25(OH)D ₃	1,37 [1,13; 1,62]	2,4 [1,69; 3,28]	<0,001
3-epi-25(OH)D ₃ /25(OH)D ₃	0,095 [0,08; 0,11]	0,05 [0,05; 0,06]	<0,001

Примечание. Поправка Бонферрони: $p_0=0,05/12=0,004$.

мена и различных метаболитов витамина D у беременных женщин в I триместре гестации и у небеременных женщин (2-я группа).

Результаты показали достоверные различия между группами по ряду ключевых показателей. У беременных выявлены статистически значимо более низкие значения уровня общего кальция и альбумина, а также снижение ПТГ по сравнению с контролем, при этом уровни скорректированного кальция и фосфора существенно не отличались. В отношении метаболитов витамина D отмечены статистически значимо более высокие уровни 25(OH)D₃ и 3-epi-25(OH)D₃ у беременных по сравнению с контролем. Значения 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃ и 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ были статистически значимо выше в 1-й группе. Во 2-й группе отмечалась тенденция к более высоким значениям 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃.

Сравнительный анализ контрольной группы и группы беременных во II триместре

Во II триместре в группе беременных также отмечались статистически значимо более низкие значения уровней общего кальция и альбумина и значимое снижение ПТГ по сравнению с контролем (табл. 3).

У беременных женщин также обнаружены статистически значимо более высокие уровни 25(OH)D₃, 3-epi-25(OH)D₃, 24,25(OH)₂D₃, 1,25(OH)₂D₃ по сравнению с контрольной группой, статистически значимое снижение соотношения 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ в группе беременных. Напротив, соотношение 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ у беременных было достоверно выше, а также отмечалась тенденция к увеличению соотношения 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃.

Таблица 4. Параметры кальций-фосфорного обмена и уровни метаболитов витамина D в основной группе (III триместр) и в контрольной группе, Ме [Q1; Q3]

Table 4. Calcium and phosphorus metabolism parameters and vitamin D metabolite levels in the control and index groups (third trimester), Me [Q1; Q3]

Параметр	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=20)	p, U-test
Кальций общий, ммоль/л	2,19 [2,14; 2,27]	2,39 [2,35; 2,46]	<0,001
Альбумин, г/л	36,75 [34,7; 38,05]	47,0 [46,0; 48,5]	<0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,257 [2,229; 2,322]	2,265 [2,230; 2,315]	0,355
Фосфор, ммоль/л	1,16 [1,03; 1,225]	1,22 [1,15; 1,27]	0,188
ПТГ, пг/мл	24,45 [20,3; 30,865]	36,04 [25,27; 45,29]	0,006
25 (ОН)D ₃ , нг/мл	39,95 [33,1; 46,9]	16,40 [11,0; 21,4]	<0,001
3-epi-25(ОН)D ₃ , нг/мл	4,0 [3,3; 6,15]	0,95 [0,55; 1,24]	<0,001
24,25(ОН) ₂ D ₃ , нг/мл	2,2 [1,65; 2,7]	1,5 [0,5605; 1,940]	0,052
25(ОН)D ₃ /24,25(ОН) ₂ D ₃	17,1 [15,45; 20,8]	12,7 [10,6; 19,8]	0,004
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пг/мл	67,665 [53,5; 84,75]	39,75 [34,0; 46,4]	<0,001
1,25(ОН) ₂ D ₃ /25(ОН)D ₃	1,87 [1,415; 2,09]	2,4 [1,7; 3,28]	0,146
3-epi-25(ОН)D ₃ /25(ОН)D ₃	0,10 [0,09; 0,13]	0,05 [0,05; 0,06]	<0,001

Примечание. Поправка Бонферрони: $p_0=0,05/12=0,004$.**Таблица 5. Параметры кальций-фосфорного обмена и уровни метаболитов витамина D в динамике у беременных, Ме [Q1; Q3]**

Table 5. Dynamic changes in the calcium and phosphorus metabolism parameters and vitamin D metabolite levels in pregnancy, Me [Q1; Q3]

Параметр	1-я группа (n=28)			p, ANOVA, критерий Фридмана	p, критерий Вилкоксона
	I триместр	II триместр	III триместр		
Кальций общий, ммоль/л	2,28 [2,235; 2,37]	2,215 [2,15; 2,305]	2,19 [2,14; 2,27]	0,017	
Альбумин, г/л	41,3 [40,2; 43,95]	38,2 [35,8; 39,45]	36,75 [34,7; 38,05]	<0,001	$p_{I-II}<0,001$ $p_{II-III}<0,001$ $p_{I-III}<0,001$
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,24 [2,181; 2,308]	2,252 [2,215; 2,347]	2,257 [2,229; 2,322]	0,507	
Фосфор, ммоль/л	1,22 [1,165; 1,305]	1,18 [1,075; 1,24]	1,16 [1,03; 1,225]	0,021	
ПТГ, пг/мл	20,205 [18,33; 22,97]	22,4 [18,735; 29,35]	24,45 [20,3; 30,865]	0,031	
25 (ОН)D ₃ , нг/мл	27,95 [21,4; 35,6]	44,45 [33,2; 50,25]	39,95 [33,1; 46,9]	<0,001	$p_{I-II}<0,001$ $p_{II-III}=0,111$ $p_{I-III}<0,001$
Общий 25(ОН)D, нг/мл	28,45 [21,9; 36,1]	44,95 [33,75; 50,65]	40,35 [33,55; 47,4]	<0,001	$p_{I-II}<0,001$ $p_{II-III}=0,092$ $p_{I-III}<0,001$
3-epi-25(ОН)D ₃ , нг/мл	2,5 [1,3; 3,6]	4,1 [3; 4,95]	4,0 [3,3; 6,15]	<0,001	$p_{I-II}<0,001$ $p_{II-III}=0,674$ $p_{I-III}=0,001$
24,25(ОН) ₂ D ₃ , нг/мл	1,2 [0,85; 1,85]	2,4 [1,9; 2,85]	2,2 [1,65; 2,7]	<0,001	$p_{I-II}<0,001$ $p_{II-III}=0,420$ $p_{I-III}<0,001$
25(ОН)D ₃ /24,25(ОН) ₂ D ₃	20,55 [18,65; 25,35]	17,45 [15,3; 20,65]	17,1 [15,45; 20,8]	0,001	$p_{I-II}<0,001$ $p_{II-III}=0,719$ $p_{I-III}<0,001$
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пг/мл	45,64 [32,655; 65,5]	52,62 [41,1; 68,66]	67,665 [53,5; 84,75]	0,013	
1,25(ОН) ₂ D ₃ /25(ОН)D ₃	1,645 [1,27; 2,275]	1,37 [1,125; 1,605]	1,87 [1,415; 2,09]	0,004	$p_{I-II}=0,01$ $p_{II-III}=0,05$ $p_{I-III}=0,855$
3-epi-25(ОН)D ₃ /25(ОН)D ₃	0,1 [0,07; 0,11]	0,1 [0,08; 0,11]	0,10 [0,09; 0,13]	0,932	

Примечание. Поправка Бонферрони: для критерия Фридмана ANOVA – $p_0=0,05/13=0,004$; для критерия Вилкоксона – $p_0=0,05/3=0,016$.

Сравнительный анализ контрольной группы и группы беременных в III триместре

При сравнении показателей кальций-фосфорного обмена у беременных, как и ранее, выявлены статистически значимо более низкие уровни общего кальция и альбумина, а также тенденция к снижению ПТГ по сравнению с контролем. Уровень скорректированного кальция и фосфора, как и ранее, существенно не отличался (табл. 4).

Метаболизм витамина D у беременных характеризовался статистически значимо более высокими концентрациями основного метаболита $25(\text{OH})\text{D}_3$, $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ по сравнению с контролем. У беременных женщин сохранялись статистически значимо более высокое соотношение $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$, а также тенденция к увеличению соотношения $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. При этом показатели соотношения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ между основной и контрольной группами не различались.

Динамика параметров кальций-фосфорного обмена и метаболитов витамина D у беременных

В ходе анализа динамики параметров кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D у женщин в разные триместры беременности выявлены следующие изменения (табл. 5). По мере прогрессирования беременности отмечались тенденция к снижению уровня общего кальция к III триместру, статистически значимое снижение концентрации альбумина. При этом уровень альбумин-корректированного кальция оставался стабильным на протяжении всей беременности. Уровень фосфора имел тенденцию к снижению, а уровень ПТГ – к увеличению.

Метаболизм витамина D у беременных по мере прогрессирования беременности характеризовался статистически значимо более высокими концентрациями метаболитов $25(\text{OH})\text{D}_3$, общего $25(\text{OH})\text{D}$, $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от I ко II триместру и от I к III триместру, а в период от II к III триместру уровни данных метаболитов незначительно снижались, однако это изменение не достигало уровня статистической значимости. Отмечалась тенденция к повышению к III триместру уровня активной формы витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. При этом соотношение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ демонстрировало сложную динамику: статистически значимое снижение ко II триместру с дальнейшей тенденцией к увеличению к III триместру. Отмечалось статистически значимое снижение соотношения $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ко II триместру с сохранением на том же уровне в III триместре.

Таким образом, беременность сопровождается достоверными сдвигами в метаболизме кальция и витамина D, особенно выраженными во II триместре, с последующей адаптацией в III триместре, направленной на поддержание активных метаболитов и обеспечение фетального минерального обмена.

Обсуждение

Репрезентативность выборок

Несмотря на небольшой объем выборки, обусловленный особенностями изучаемой популяции (беременные женщины), и одноцентровой характер исследования, репрезентативность представляется достаточной благодаря сплошному методу формирования выборки и проспективному дизайну исследования.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают, что беременность сопровождается значительными изменениями в метаболизме витамина D и кальций-фосфорном обмене. Уже в I триместре выявлены физиологические сдвиги, направленные на адаптацию организма матери к возрастающим метаболическим потребностям.

На протяжении всех триместров беременности отмечались более низкие уровни общего кальция и альбумина по сравнению с контрольной группой. Уровни общего кальция и альбумина демонстрировали постепенное снижение, достигая минимальных значений к III триместру. Очевидно, что данное снижение носит физиологический характер и, вероятно, связано с увеличением объема циркулирующей плазмы (гемодилюцией), а также с изменением белкового состава крови, в том числе концентрации альбумина [11]. Уровень общего кальция помимо гипоальбуминемии может также снижаться за счет активного транспорта кальция от матери к плоду и повышения его экскреции с мочой (увеличение скорости клубочковой фильтрации во время беременности) [11]. Несмотря на это, значения альбумин-скорректированного кальция оставались стабильными на протяжении всей беременности, что соответствует данным литературы [12] и описывается как псевдогипокальциемия.

Концентрация фосфора в сыворотке крови оставалась в пределах референсных значений на протяжении всей беременности, и при сравнении с группой контроля различий не выявлено. Однако в ходе настоящего исследования отмечена тенденция к снижению уровня фосфора к III триместру гестации ($p < 0,021$), клинически незначимая. При этом в литературных источниках [13] указывается, что физиологическая беременность, как правило, сопровождается стабильным уровнем сывороточного фосфора. Обнаруженная в настоящей работе особенность может отражать физиологические адаптационные процессы, включая возрастающую потребность плода в фосфате, активизацию его трансплацентарного транспорта, а также усиление почечной экскреции фосфора на фоне гестационной гиперфильтрации. По мере прогрессирования беременности интенсивность передачи кальция и фосфора от матери к плоду значительно возрастает, достигая максимума в III триместре. Согласно литературным данным, около 80% кальция и фосфора, аккумулируемых в скелете плода к моменту доношенной беременности, транспортируются через плаценту именно в последние недели

гестации, преимущественно за счет поступления из материнского рациона [14].

Уровень ПТГ у беременных был значительно ниже в I триместре по сравнению с небеременными ($p < 0,001$), с умеренным повышением ко II триместру, не достигая верхних референсных значений на последних сроках гестации, что подтверждается данными литературы о тенденции к низко-нормальному уровню ПТГ в течение всей беременности с возможным небольшим повышением в поздние сроки [15]. Данная особенность отражает физиологическую супрессию ПТГ на фоне увеличения продукции кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) и ПТГпп, синтезируемого плацентой, что отражает **доминантную роль кальцитриола и ПТГпп в регуляции кальций-фосфорного обмена** уже с 13-й недели гестации [14]. Постепенное увеличение ПТГ к III триместру может носить **компенсаторный характер**, особенно в условиях **недостаточного поступления кальция с пищей**, что чаще всего отмечается в популяционных исследованиях среди женщин с низким потреблением кальция в рационе [14]. Однако в нашем исследовании повышение уровня ПТГ к III триместру было клинически не значимым; это может быть связано с тем, что, несмотря на рост потребности в кальции, увеличение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ к III триместру и экспрессия ПТГпп продолжают обеспечивать адекватный кальциевый гомеостаз, подавляя секрецию ПТГ.

При беременности уровень основного метаболита $25(\text{OH})\text{D}_3$, отражающего запасы витамина D, начиная с I триместра был значимо выше, чем в контрольной группе (27,45 vs 16,4 нг/мл), что отражает лучшую обеспеченность витамином D, возможно, вследствие прегравидарной подготовки, что также могло оказать влияние на концентрацию других метаболитов – $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. При этом выявлено повышение активности 3-эпимеразы (0,1 vs 0,05 соответственно). Важно отметить, что активность фермента была стабильна в течение всего периода гестации. При сравнении с группой контроля как концентрация метаболита $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$, так и соотношение $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ были достоверно выше в каждом триместре. Причины повышения активности 3-эпимеразы во время беременности до конца не изучены. Известно, что сам фермент не идентифицирован в плаценте, однако метаболит $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$ в плаценте широко обнаруживается [16], что, вероятно, связано с доставкой метаболита из кровотока матери после внеплацентарного синтеза. $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$ в плацентарной ткани определяли методом ВЭЖХ-МС/МС после экстракции из гомогената плаценты [16].

В ряде исследований также отмечено повышение концентрации $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$ у беременных женщин по сравнению с небеременными [17]. Физиологическое значение данного факта остается предметом изучения [3], это может как быть следствием более высокого уровня витамина D у беременных, так и обеспечивать иную роль в здоровье матери и плода [18].

Известно, что эпимеризация осуществляется ферментом 3-эпимеразой, локализованной в эндоплазматическом ретикулуле клеток печени, костной ткани и кожи [19]. Данный фермент катализирует инверсию конфигурации $3\beta \rightarrow 3\alpha$, в результате чего образуется метаболит $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$. Последний может далее метаболизироваться в $3\text{-eri-}1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – форму с существенно пониженной биологической активностью по сравнению с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что связано с 35–120-кратным снижением аффинности к рецептору витамина D (VDR) и как следствие слабо выраженной способностью стимулировать всасывание кальция в кишечнике и экспрессию 24-гидроксилазы. Однако в некоторых случаях $3\text{-eri-}1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ проявляет даже более высокую биологическую активность по сравнению с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, например в стимуляции синтеза сурфактанта во время перинатального созревания легких [20]. $3\text{-eri-}1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, по-видимому, обладает большей биологической стабильностью, чем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, поэтому, несмотря на более низкую биологическую активность, он может иметь более продолжительные эффекты *in vivo*, в том числе по подавлению секреции ПТГ культивированными паратиреоцитами [21].

По химической природе витамин D и его активные метаболиты относятся к производным холестерина, в связи с чем, как и другие стероидные гормоны, они могут подвергаться множественным структурным модификациям (гидроксилирование, эпимеризация, окисление и др.). Подобно селективным модуляторам рецепторов эстрогенов (SERM) или андрогенов (SARM), $3\text{-eri-}1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может действовать как селективный модулятор VDR (рецептора витамина D), усиливая транскрипцию одних генов в определенных тканях (усиление образования сурфактанта) и практически не влияя на другие.

Уровень кальцитриола достоверно превышал значения контрольной группы ($p = 0,001$) со II триместра и демонстрировал постепенное повышение в течение гестации (не достигая уровня трехкратного повышения, описанного в литературе [14]), возможно, обусловленное тем, что в исследуемой когорте не фиксировались критически низкие значения кальция, требующие активной гормональной компенсации. Увеличение уровня кальцитриола со II триместра может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма витамина D, уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ как субстрата, стимуляцией 1α -гидроксилазы не только в почках, но и в плаценте под влиянием эстрогенов, пролактина, плацентарного лактогена и ПТГпп [14]. Указанная динамика отражает физиологическое усиление продукции активного метаболита витамина D на фоне увеличивающихся потребностей организма в кальции.

Также в ходе исследования было выявлено снижение соотношения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ во II триместре, отражающее активность 1α -гидроксилазы. **Ранее в литературных источниках не описывалось уменьшение данного показателя**, что подчеркивает новизну и важность данного наблюдения. Таким об-

разом, снижение этого соотношения во II триместре представляет собой перспективное направление для дальнейших исследований, нацеленных на понимание тонкой регуляции метаболизма витамина D в разные периоды беременности и ее влияния на здоровье матери и плода.

К III триместру уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ продолжил возрастать, при этом соотношение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ увеличилось, что, по-видимому, отражает активизацию синтеза кальцитриола под действием гестационных гормонов в ответ на усиление потребностей плода в кальции на данном сроке гестации.

В ходе настоящего исследования установлено, что концентрация метаболита $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, основного продукта инактивации витамина D, достоверно увеличивалась ко II триместру беременности, что может быть связано с повышением уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ и согласуется с данными литературы [22].

Увеличение соотношения $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ во всех триместрах у беременных по сравнению с контрольной группой свидетельствует о снижении активности 24-гидроксилазы (CYP24A1), ответственной за дезактивацию витамина D, вероятно, для сохранения активной формы витамина D, что продемонстрировано в ранее опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании [18]. Одновременно известно, что, кроме экспрессии данного фермента в почках, CYP24A1 также представлена в плаценте, где ее уровень не сопоставим с высокой активностью плацентарной 1α -гидроксилазы (CYP27B1), за счет метилирования гена CYP24A1, что, скорее всего, и обусловлено снижением активности данного фермента в период гестации. В отличие от большинства соматических тканей, где синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ уравновешен катаболизмом, в плаценте наблюдается смещение баланса в пользу локального образования активной формы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на фетоматеринской границе [23].

Однако при динамическом наблюдении во время гестации выявлено, что соотношение $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ достоверно снижается ко II триместру, что указывает на повышенную активность 24-гидроксилазы, но уровень кальцитриола прогрессивно повышается. Данное наблюдение ранее не описано в литературе. Выявленную особенность можно связать с более выраженной активностью 1α -гидроксилазы в плаценте, которая превалирует над инактивацией 24-гидроксилазы. Таким образом, наблюдается метаболический сдвиг в сторону сохранения активных форм витамина D, что представляет собой физиологическую адаптацию к возросшим потребностям фетоплацентарного кальциевого транспорта для формирования костной ткани плода.

Учитывая, что в российской популяции витамин D_2 (эргокальциферол) не играет ведущей роли, поскольку его поступление ограничено (в рационе практически отсутствует, используется редко в составе препаратов и пищевых добавок), а эндогенный синтез возможен только для витамина D_3 (холекальциферола), мы не анализировали метаболические пути для витамина D_2 .

Кроме того, эргокальциферол обладает меньшей биологической активностью: хуже связывается с витамин-D-связывающим белком, быстрее метаболизируется и выводится из организма. Поэтому именно витамин D_3 является основной формой, определяющей уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови и обеспечивающей физиологические эффекты у жителей России, в том числе у беременных женщин.

Во многих ранее представленных работах исследование метаболитов витамина D проводилось с использованием иммунохемилюминесцентного анализа или иммуноферментного анализа, однако использование традиционных иммунологических методов может приводить к значительным погрешностям в определении метаболитов витамина D из-за неспособности четко отделять эпимеры и тем самым завышать истинные значения основного метаболита – $25(\text{OH})\text{D}$, в то время как ВЭЖХ-МС/МС позволяет однозначно идентифицировать и количественно определять все формы витамина D, включая 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$, что обеспечивает более высокую точность и надежность результатов. В нашем исследовании использование ВЭЖХ-МС/МС позволило минимизировать влияние 3-эпимера на результаты и получить более достоверную картину метаболизма витамина D у беременных.

Клиническая значимость результатов

Анализ изменений концентраций этих метаболитов на разных сроках беременности и сравнение с контрольной группой небеременных женщин позволит глубже понять механизмы эндокринной регуляции кальций-фосфорного обмена и обеспечить научную базу для разработки профилактических и лечебных стратегий в отношении дефицита витамина D у беременных.

Ограничения исследования

Ограничения исследования обусловлены тем, что все участницы принимали витамин D в составе стандартной профилактики его дефицита в рекомендованных дозах (не более 2000 МЕ/сут), что отражает условия реальной клинической практики. Исследование не предусматривало назначения витамина D в рамках протокола и, таким образом, является наблюдательным (обсервационным). Отсутствие приема препаратов витамина D контрольной группой в динамике затрудняет разграничение выявленных различий, связанных с метаболизмом витамина D.

Заключение

Полученные данные подтверждают существование комплексной и высоко координированной системы регуляции витамина D при беременности, направленной на обеспечение потребностей плода и поддержание минерального гомеостаза матери. Усиление активации, эпимеризации и снижение дезактивации витамина D рассматриваются как часть физиологической адаптации, критически важной для нормального течения беременности и развития плода.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках тематики государственного задания на выполнение НИР (№123021300171-7).

Funding source. This work was carried out as part of the state assignment for research project No. 123021300171-7.

Соответствие принципам этики. Проект научного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России (протокол № 13 от 12.07.2023).

Ethics approval. The research project was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Endocrinology Research Center (Protocol №13 dated 12.07.2023).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. The patients signed a voluntary informed consent form for the publication of medical information.

Вклад авторов. Кацобашвили И.А. – разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание текста; Пигарова Е.А. – написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи; Воротникова С.Ю., Дзеранова Л.К., Иоутси В.А., Никанкина Л.В. – внесение 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.

Authors' contribution. Ilana A. Katsobashvili – study concept and design, data acquisition and analysis, drafting of the manuscript; Ekaterina A. Pigarova – manuscript writing and editing, critical revision, and final approval of the text; Svetlana Yr. Vorotnikova, Larisa K. Dzeranova, Vitaliy A. Ioutsy, Larisa V. Nikankina – substantial revision aimed at improving the scientific value of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Литература / References

- Müller MJ, Stokes CS, Lammert F et al. Chemotyping the distribution of vitamin D metabolites in human serum. *Sci Rep* 2016;6:21080. DOI: 10.1038/srep21080
- Papapetrou PD. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones Athens* 2010;9(2):136-44. DOI: 10.14310/horm.2002.1263
- Bennett SE, Casey C, McPeake J et al. 3-Epi-25 hydroxyvitamin D in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(3):236. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.03.021
- Karras SN, Wagner CL, Castracane VD et al. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism* 2018;86:112-23. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.001
- Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В. и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(6):81-7. DOI: 10.14341/probl12693
Platonova N.M., Rybakova A.A., Nikankina L.V. et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):81-7. DOI: 10.14341/probl12693 (in Russian).
- Figueiredo ACC, Cocate PG, Adegboye ARA et al. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur J Nutr* 2018;57:1059-72. DOI: 10.1007/s00394-017-1389-z
- Wagner CL, Hollis BW. The extraordinary metabolism of vitamin D. *Elife* 2022;11:e77539. DOI: 10.7554/eLife.77539
- Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;201:105669. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105669
- Tuckey RC, Cheng C, Slominski A. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;186:4-21.
- Usoltseva L, Ioutsy V, Panov Y et al. Serum vitamin D metabolites by HPLC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry: aspects of sample preparation without derivatization. *Int J Mol Sci* 2023;24:8111. DOI: 10.3390/ijms24098111
- Vricella LK. Emerging understanding and measurement of plasma volume expansion in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2017;106 Suppl 6:1620S-1625S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155903
- Hanna B. The role of calcium correction during normal pregnancy at third trimester in Mosul. *Oman Med J* 2009;24(3):188-94. DOI: 10.5001/omj.2009.37
- Chandran M, Tan SYT. Disorders of bone and mineral metabolism in pregnancy and lactation: A case based clinical review. *Osteoporos Sarcompenia* 2025;11(1):1-8. DOI: 10.1016/j.afos.2025.03.002
- Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev* 2016;96:449-547.
- Meng DH, Zhang Y, Ma SS et al. The role of parathyroid hormone during pregnancy on the relationship between maternal vitamin D deficiency and fetal growth restriction: a prospective birth cohort study. *Br J Nutr* 2020;124(4):432-9. DOI: 10.1017/S0007114520001105
- Tamblyn JA, Susarla R, Jenkinson C et al. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta* 2017;50:70-7. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.12.019
- Takatani T, Kunii Y, Satoh M et al. Vitamin D metabolite ratio in pregnant women with low blood vitamin D concentrations is associated with neonatal anthropometric data. *Nutrients* 2022;14(11):2201. DOI: 10.3390/nu14112201
- Park H, Brannon PM, West AA et al. Vitamin D metabolism varies among women in different reproductive states consuming the same intakes of vitamin D and related nutrients. *J Nutr* 2016;146(8):1537-45. DOI: 10.3945/jn.116.229971
- Al-Zohily B, Al-Menhali A, Gariballa S et al. Epimers of vitamin D: A review. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):470. DOI: 10.3390/ijms21020470
- Rehan VK, Torday JS, Peleg S et al. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab* 2002;76(1):46-56. DOI: 10.1016/s1096-7192(02)00022-7
- Brown AJ, Ritter C, Slatopolsky E et al. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3, is a potent suppressor of parathyroid hormone secretion. *J Cell Biochem* 1999;73(1):106-13.
- Best CM, Pressman EK, Queenan RA et al. Gestational age and maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentration interact to affect the 24,25-dihydroxyvitamin D concentration in pregnant adolescents. *J Nutr* 2018;148(6):868-75. DOI: 10.1093/jn/nxy043
- Novakovic B, Sibson M, Ng HK et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem* 2009;284(22):14838-48. DOI: 10.1074/jbc.M809542200

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пигарова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., эндокринолог, дир. Ин-та высш. и доп. проф. образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6539-466X; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; ResearcherID: T-9424-2018

Кацобашвили Илана Александровна – врач-эндокринолог, аспирант ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: kacobashvili.ilana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4388-6097; eLibrary SPIN: 7274-3990

Воротникова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, эндокринолог, рук. центра «Эндокринопатии и беременность» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: bra_svetix@list.ru; ORCID: 0000-0001-7470-1676; eLibrary SPIN: 6571-1206

Бибик Екатерина Евгеньевна – канд. мед. наук, эндокринолог, ст. науч. сотр. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: bibikaterina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5952-5846; eLibrary SPIN: 8522-9466; Scopus Author ID: 57195679482; ResearcherID: AAY-3052-2020

Дзеранова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, эндокринолог, проф. каф. эндокринологии Ин-та высш. и доп. проф. образования, гл. науч. сотр. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: dzeranovalk@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0327-4619; eLibrary SPIN: 2958-5555

Иоутси Виталий Алексеевич – канд. хим. наук, доц., зав. лаб. метаболомных и протеомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». ORCID: 0000-0001-9002-1662; eLibrary SPIN: 9734-0997

Никанкина Лариса Вячеславовна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, зав. клинико-диагностической лаб. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: larisa.nikankina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1120-8240; SPIN-код: 2794-0008

Поступила в редакцию: 25.10.2025

Поступила после рецензирования: 27.10.2025

Принята к публикации: 30.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Pigarova – Dr. Sci. (Med.), endocrinologist, Leading Res. Officer, Endocrinology Research Centre. E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6539-466X; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018

Ilana A. Katsobashvili – endocrinologist, Graduate Student, Endocrinology Research Centre. E-mail: kacobashvili.ilana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4388-6097; eLibrary SPIN: 7274-3990

Svetlana Yu. Vorotnikova – Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, Endocrinology Research Centre. E-mail: bra_svetix@list.ru; ORCID: 0000-0001-7470-1676; eLibrary SPIN: 6571-1206

Ekaterina E. Bibik – Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, Senior Res. Officer, Endocrinology Research Centre. E-mail: bibikaterina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5952-5846; eLibrary SPIN: 8522-9466; Scopus Author ID: 57195679482; Researcher ID: AAY-3052-2020

Larisa K. Dzeranova – Dr. Sci. (Med.), endocrinologist, Prof., Chief Res. Officer, Endocrinology Research Centre. E-mail: dzeranovalk@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0327-4619; eLibrary SPIN: 2958-5555

Vitali A. Ioutsy – Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-9002-1662; eLibrary SPIN: 9734-0997

Larisa V. Nikankina – Cand. Sci. (Med.), clinical laboratory diagnostics doctor, Endocrinology Research Centre. E-mail: larisa.nikankina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1120-8240; SPIN-код: 2794-0008

Received: 25.10.2025

Revised: 27.10.2025

Accepted: 30.10.2025



Клинический случай

Клинический случай постампутационного болевого синдрома после высокоэнергетической минно-взрывной травмы

С.А. Рачин^{1,2}✉, С.В. Тополянская^{3,4}, Г.Г. Мелконян^{1,4}, К.А. Лыткина⁴¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;² Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва, Россия;³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;⁴ ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉rachin.sergei@gmail.com

Аннотация

Высокоэнергетическая минно-взрывная травма (ВМВТ) представляет собой тяжелое поражение, возникающее в результате воздействия взрывной волны и осколков мины, приводящее к обширным повреждениям тканей, костей и внутренних органов. Актуальность изучения последствий ВМВТ, в частности постампутационного болевого синдрома (ПБС), обусловлена ростом числа пострадавших в современных военных конфликтах. По данным ряда исследований, частота развития ПБС после ампутации нижней конечности, вызванной ВМВТ, достигает 50–80%. В статье представлен клинический случай ПБС после ВМВТ, особенностями которого являются высокая интенсивность ПБС, комбинация нескольких «провокаторов» боли и резистентность к стандартным методам лечения. В описанном случае, при отсутствии явных коморбидных тревожно-депрессивных нарушений, имелись морфологические субстраты поддержания ПБС: концевые невромы правых большеберцового и малоберцового нервов, остеофиты на правой малоберцовой кости, а также инородные металлические тела (осколки) в культе правой голени. Примечательно, что после устранения указанных факторов путем выполнения реампутации культы правой голени и термической радиочастотной абляции правых малоберцового и большеберцового нервов ПБС практически регрессировал. Анализ взаимосвязи морфологических факторов с клинической картиной ПБС позволяет углубить понимание патогенеза данного состояния и наметить возможные направления для разработки более эффективных стратегий диагностики, лечения и реабилитации.

Ключевые слова: боль, постампутационный болевой синдром, высокоэнергетическая травма, минно-взрывная травма.

Для цитирования: Рачин С.А., Тополянская С.В., Мелконян Г.Г., Лыткина К.А. Клинический случай постампутационного болевого синдрома после высокоэнергетической минно-взрывной травмы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 128–132. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00703

Clinical Case

Clinical case of postamputation pain after high-energy mine-blast injury

Sergei A. Rachin^{1,2}✉, Svetlana V. Topolyanskaya^{3,4}, Georgiy G. Melkonyan^{1,4}, Karina A. Lytkina⁴¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;² National Association of Experts in Comorbid Neurology, Moscow, Russia;³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;⁴ Hospital for War Veterans No. 3, Moscow, Russia

✉rachin.sergei@gmail.com

Abstract

High-energy mine-blast injury is a severe injury resulting from the impact of a blast wave and mine fragments, leading to extensive damage to tissues, bones and internal organs. The relevance of studying the consequences of high-energy mine-blast injury, in particular postamputation pain, is due to the growing number of victims in modern military conflicts and terrorist attacks. According to a series of studies, the incidence of postamputation pain after lower limb amputation caused by high-energy mine-blast injury increases widely, reaching 50–80%. The article presents a clinical case of postamputation pain after high-energy mine-blast injury, the peculiarity of which is a high intensity, a combination of several “provocateurs” of pain and resistance to standard treatment methods. In the described case, in the absence of obvious anxiety-depressive states, there were morphological substrates supporting postamputation pain – terminal neuromas of the right tibial and peroneal nerves, osteophytes on the right fibula, as well as foreign metal bodies (fragments) in the stump of the right lower limb. It is noteworthy that after eliminating the above factors by performing reamputation of the stump of the right lower limb and thermal radiofrequency ablation of the right peroneal and tibial nerves, postamputation pain practically regressed. Analysis of the relationship between morphological factors and the clinical picture of postamputation pain allows us to deepen our understanding of the pathogenesis of this condition and outline possible directions for developing more effective strategies for diagnosis, treatment and rehabilitation.

Keywords: pain, postamputation pain, high-energy injury, mine-blast injury.

For citation: Rachin S.A., Topolyanskaya S.V., Melkonyan G.G., Lytkina K.A. Clinical case of postamputation pain after high-energy mine-blast injury. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 128–132 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00703

Введение

Высокоэнергетическая минно-взрывная травма (ВМВТ) представляет собой комплексное поражение,

возникающее в результате воздействия взрывной волны и сопутствующих ей факторов, таких как разлетающиеся осколки, вторичные снаряды и баротравма.

ВМБТ характеризуется полисистемностью повреждений, затрагивающих опорно-двигательный аппарат, нервную систему, внутренние органы и психику. Высокие летальность и инвалидизация, сопровождающие данный тип травмы, обусловлены тяжестью первичных повреждений и развитием вторичных осложнений, одним из которых является постампутационный болевой синдром (ПБС) [1].

ПБС определяется как боль, связанная с ампутацией конечности, и включает в себя следующие понятия: остаточная боль в конечности, боль в культе, фантомная боль в конечности и фантомное ощущение конечности [2]. Механизмы развития ПБС до конца не изучены, но предполагается, что в его основе лежит комплекс нейрофизиологических процессов, включающих периферическую и центральную сенситизацию, реорганизацию кортикальных карт, нарушение процессов модуляции боли и психосоциальные факторы. Кроме того, повреждение нервов на уровне ампутации также может привести к невропатической боли в оставшейся части конечности [2–5]. Интенсивность, характер и длительность ПБС значительно варьируют у разных пациентов, что затрудняет его диагностику и лечение [6, 7].

Распространенность ПБС после ампутаций, связанных с ВМБТ, значительно выше, чем после ампутаций, вызванных другими причинами, такими как сахарный диабет [8]. Это объясняется рядом факторов, включая высокую степень повреждения тканей, массивную травматизацию нервных волокон, длительную и интенсивную боль в предоперационном периоде, а также хронический стресс, связанный с травмой и ее последствиями [9, 10]. Некоторые исследования показывают, что частота развития ПБС после ампутаций, вызванных ВМБТ, может составлять от 50 до 80% [11]. Как показали результаты выполненного нами исследования, среди 539 пациентов с ВМБТ, которым была выполнена ампутация (реампутация) конечности различной локализации, ПБС отмечался в 55,3% случаев. В структуре болевого синдрома наиболее часто боль отмечалась после ампутации голени (64,5%) и бедра (62,7%), реже – при других локализациях: предплечья (31,0%), плеча (41,7%), стопы (25,8%) и кисти (26,3%).

Клиническая значимость ПБС при ВМБТ заключается в значительном снижении качества жизни пациентов, ограничении их функциональной активности, нарушении сна, развитии депрессии и тревожных расстройств [12]. Хроническая боль при ПБС негативно влияет на процесс реабилитации пациента и адаптации его к протезу, а также препятствует возвращению его к активной жизни и трудовой деятельности [13, 14]. Комплексное лечение ПБС при ВМБТ требует мультидисциплинарного подхода, включающего фармакотерапию (анальгетики, антидепрессанты, антиконвульсанты), физиотерапию, психотерапию и методы нейромодуляции [15]. Дальнейшие исследования, направленные на изучение патогенеза ПБС и разработку новых методов профилактики и лечения, являются крайне важными для улучшения результатов реабилитации

пациентов, перенесших ВМБТ [16]. Далее представляем клинический случай пациента с ПБС после ВМБТ.

Клинический случай

Пациент К., 42 лет, находился в круглосуточном стационаре с 28.02.2025 по 14.05.2025. Продолжительность госпитализации составила 75 дней.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на постоянные боли по типу «жжения», с эпизодами «по типу удара электрическим током», реже – колющую или пульсирующую боль в культе правой голени интенсивностью 6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), усиливающуюся в ночное время до 7 баллов.

Из анамнеза болезни. В результате минно-взрывной травмы 20.08.2024 получил травматический отрыв правой голени на уровне нижней трети. Первая помощь была оказана 20.08.2024 – ампутация правой голени на уровне нижней трети по типу первичной хирургической обработки. 21.08.2024 была выполнена повторная хирургическая обработка раны культи правой голени, продолжена консервативная терапия и перевязки. 26.08.2024 выполнена установка VAC-аппарата для проведения вакуумной терапии на рану культи правой голени, а 02.09.2024 – демонтаж VAC-аппарата и реампутация правой голени на уровне нижней трети, продолжены консервативная терапия и перевязки. С сентября 2024 г. по декабрь 2024 г. пациент проходил курсы лечения, направленные на формирование культи правой голени и подготовку к протезированию.

13.01.2024 пациенту выполнено удаление остеофита правой малоберцовой кости и формирование культи правой голени. На фоне регулярных перевязок послеоперационный рубец зажил первичным натяжением под швами. 03.02.2025 удалены швы. 05.02.2025 пациент в удовлетворительном состоянии переведен в санаторий. Несмотря на обезболивание, пациент продолжал испытывать интенсивную постампутационную боль, которую описывал как жгучую, колющую и пульсирующую. Интенсивность боли варьировала в течение дня, достигая пиковых значений в ночное время и при перемене погоды. 28.02.2025 пациент поступил в круглосуточный стационар для подбора адекватной анальгетической терапии и подготовки к протезированию.

Результаты обследования пациента (на момент госпитализации – 28.02.2025):

- **Соматический статус:** без особенностей.
- **Неврологический статус:** в области медиальной части культи правой голени при дотрагивании кисточкой значительно усиливаются болевые ощущения (аллодиния). Оценка по опроснику DN-4 (опросник, используемый для выявления невропатической боли) – 5 баллов. В остальном – без особенностей.

Результаты лабораторных методов исследования:

- Общий анализ крови: без особенностей.
- Общий анализ мочи: без особенностей.
- Биохимический анализ крови: без особенностей.
- Коагулограмма крови: без особенностей.

Результаты инструментальных методов исследования:

• **Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей.** Заключение: без особенностей.

• **Обзорная рентгенография костей правой голени (в двух проекциях):** состояние после ампутации на уровне нижней трети диафизов большеберцовой и малоберцовой костей. Длина резецированной большеберцовой кости от межмышечкового возвышения до края опиленной кости около 246 мм. Край опиленной четкий, ровный. Длина резецированной малоберцовой кости от вершины головки до края опиленной кости около 188 мм. Край опиленной четкий, неровный, с тенденцией к формированию двух остеофитов (4,0 и 5,0 мм). Сформированный кожно-мышечный лоскут с четкими ровными контурами, покрытие достаточное. Инородные тела в культе правой голени (2,2; 2,3 и 3,8 мм).

• **УЗИ мягких тканей культи правой голени:** в области мягких тканей культи правой голени визуализируются дополнительные гиперэхогенные структуры (2,2; 2,3 и 3,8 мм) с акустической тенью. Заключение: инородные тела (осколки) культи правой голени.

• **УЗИ правого большеберцового нерва:** правый большеберцовый нерв на уровне нижней трети правого бедра не утолщен, площадью 0,32 см², обычной внутренней структуры и экзогенности, с сохраненной анатомической целостностью нервного волокна. Культи нерва лоцирована непосредственно в неоднородной зоне рубцовых изменений мягких тканей в области послеоперационного шва, на фоне которой отмечается наличие булавовидного утолщения нервного волокна до 0,66 см², на конце нервного ствола лоцируется концевая неврома размером 8,4×5,6 мм. Заключение: УЗ-признаки концевой невромы культи правого большеберцового нерва, вовлеченной в неоднородную зону рубцовых изменений мягких тканей в области послеоперационного шва.

• **УЗИ правого малоберцового нерва:** правый общий малоберцовый нерв в нижней трети бедра и до головки малоберцовой кости не утолщен, площадью 0,11 см², типичной структуры. В верхней трети голени и в зоне бифуркации – без особенностей. Глубокая ветвь и поверхностная ветвь до конца ампутационной культи правой голени площадью 0,04 см², экзогенность нервного волокна снижена, структура представлена гипозоногенными фасцикулами, четкость между которыми сохранена, на фоне неповрежденных наружных оболочек нерва. Ближе к послеоперационному шву культи обеих ветвей вовлечены в рубец, поэтому их визуализация на данном участке резко снижена. Однако создается впечатление о наличии мелкой терминальной невромы на конце поверхностной ветви размером 5,2×3,4 мм, культи глубокой ветви нерва не доступна локализации. Заключение: УЗ-признаки невропатии вовлеченных в рубец поверхностной и глубокой ветвей общего правого малоберцового нерва, формирование концевой невромы?

Результаты консультаций специалистов:

• **Консультация психолога.** Пациент адаптирован к условиям госпитализации, адекватно оценивает ситуацию, позитивно настроен на лечение. Выполнена оценка эмоционального состояния пациента по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Получены следующие результаты: уровень тревоги – 7 баллов, уровень депрессии – 7 баллов.

• **Консультация врача-офтальмолога.** Заключение: близорукость 2,0 дптр правого глаза. Сложный близорукый астигматизм 3,0 дптр левого глаза.

• **Консультация мультидисциплинарной бригады по реабилитационной медицине (врач физической реабилитации, врач-физиотерапевт, врач ЛФК).** Выполнена оценка по шкалам:

– Шкала Рэнкина – 3 балла (умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи);

– Шкала «МиниКог» – 5 баллов;

– Индекс мобильности Ривермид – 7 баллов;

– Шкала функциональной независимости FIM (п. 1–13) – 75 баллов;

– Шкала функциональной независимости FIM (п. 14–18) – 35 баллов.

В рамках госпитализации пациенту было назначено следующее лечение:

Трамадол 2,0 внутримышечно, №10; Нимесулид 100 мг 14 дней перорально, Габапентин 900 мг 45 дней перорально; низкоинтенсивная лазеротерапия на область шва культи правой голени, №8; низкочастотная магнитотерапия на область культи правой голени, №10; гидрокинезиотерапия, №10; массаж нижних конечностей, №10.

12.03.2025 пациент был осмотрен бригадой специалистов по протезированию. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, сохранение ПБС в правой конечности, а также обнаружение потенциальных «провокаторов» постампутационной боли (концевые невромы правых большеберцового и малоберцового нервов, остеофиты малоберцовой кости и инородные тела в культе правой голени), пациенту было рекомендовано проведение реампутации культи правой голени и термической радиочастотной абляции (РЧА) правых малоберцового и большеберцового нервов.

19.03.2025 выполнена реампутация культи правой голени на границе средней трети. Сформирована культи правой голени мышечно-фасциальным способом.

30.04.2025 выполнена термическая РЧА правых малоберцового и большеберцового нервов: осуществлен доступ к правым большеберцовому и малоберцовому нервам в области подколенной ямки, иглы-канюли заведены над и под стволами нервов поочередно под контролем УЗИ. Проведена термическая РЧА по стандартной программе РЧ-генератора Boston Scientific в течение 1,5+1,5 мин иглами-канюлями с рабочей зоной 10 мм, до 82°C.

Динамика состояния пациента

При выписке (14.05.2025, через 15 дней после РЧА) пациент предъявлял жалобы на эпизодические боли

(по типу легкого «жжения» в культе правой голени интенсивностью до 2 баллов по ВАШ). В соматическом и неврологическом статусе – без отрицательной динамики. В области медиальной части культи правой голени при дотрагивании кисточкой болевые ощущения не усиливались. Культи правой голени сформирована, послеоперационный рубец без признаков воспаления. Лабораторные данные: без отклонений от нормы. Отмечалось улучшение эмоционального состояния пациента (оценка по HADS: уровень тревоги – 5 баллов, уровень депрессии – 4 балла). Обзорная рентгенография костей правой голени (в двух проекциях): правая голень ампутирована на уровне средней трети диафизов берцовых костей. Контуры опилов резецированных костей четкие, ровные, костно-деструктивных изменений и остеофитов не выявлено. Толщина сформированного кожно-мышечного лоскута в венечной части культи около 35 мм. Сформированный кожно-мышечный лоскут с четкими ровными контурами. Инородных тел нет.

Пациент выписан для завершения курса медицинской реабилитации и подготовки к протезированию правой конечности.

Клинический диагноз (при выписке)

Основной. Минно-взрывное ранение от 20.08.2024, повлекшее за собой ампутацию правой нижней конечности на уровне средней трети голени. Операции: ампутация по типу первичной хирургической обработки на уровне нижней трети правой голени от 20.08.2024. Реампутация правой голени на уровне нижней трети от 26.08.2024. Удаление остеофита малоберцовой кости, формирование культи от 13.01.2025. Повторная реампутация культи правой голени на уровне средней трети от 19.03.2025. Термическая РЧА правых малоберцового и большеберцового нервов от 30.04.2025. ПБС интенсивностью 2 балла по ВАШ. Нарушение двигательной функции стояния и ходьбы.

Сопутствующий. Близорукость 2,0 дптр правого глаза. Сложный близорукий астигматизм 3,0 дптр левого глаза.

Реабилитационный диагноз

Функции:

b280.2 Ощущение боли.

b7303.2 Сила мышц нижней половины тела.

b455.2 Толерантность к физической нагрузке.

b7603.4 Опорные функции ноги.

Структура организма:

S7508.411 Структура нижней конечности, другая уточненная.

Активность и участие (реализация/капацитет):

d450.4.4 Ходьба.

d465.2.4 Передвижение с использованием технических средств.

d510.3.4 Мытье.

d520.2.3 Уход за частями тела.

d540.2.3 Одевание.

d598.3.4 Самообслуживание, другое уточненное.

d698.3.4 Бытовая жизнь, другая уточненная.

Факторы окружающей среды:

e310+4 Семья и ближайшие родственники.

Рекомендации при выписке

Пациент переводится в реабилитационный центр для завершения курса медицинской реабилитации и дальнейшего протезирования правой нижней конечности.

Обсуждение

ПБС представляет собой сложную и многогранную проблему, значительно снижающую качество жизни пациентов. Несмотря на прогресс в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе ПБС, эффективные методы лечения по-прежнему остаются труднодостижимыми. Интенсивность и характер боли при ПБС варьируют в широких пределах, что затрудняет разработку универсальных терапевтических подходов. В контексте ВМВТ, приводящих к ампутации конечности, ПБС зачастую характеризуется особой резистентностью к стандартным методам обезболивания, что обусловлено рядом факторов, связанных с тяжестью и спецификой повреждения.

В данной статье представлен клинический случай пациента, перенесшего ВМВТ с последующей ампутацией конечности на уровне средней трети голени и страдающего выраженным ПБС. Принято считать, что ПБС, трудно поддающийся лечению, зачастую ассоциирован с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами. В представленном клиническом случае особое внимание следует обратить на то, что, несмотря на сохраняющийся выраженный ПБС, у пациента не было отмечено выраженной тревоги и депрессии. Вместе с тем отмечалось наличие морфологических субстратов поддержания ПБС – концевых невром правых большеберцового и малоберцового нервов, остеофитов на правой малоберцовой кости, а также инородных металлических тел (осколков) в культе правой голени. Примечательно, что после устранения указанных факторов путем выполнения реампутации культи правой голени и РЧА правых малоберцового и большеберцового нервов ПБС практически регрессировал.

К сожалению, в настоящий момент нельзя достоверно утверждать, какой из вышеупомянутых факторов (концевые невромы большеберцового и малоберцового нервов, остеофиты малоберцовой кости или инородные тела в культе голени) имел ведущее значение в поддержании интенсивного ПБС, в связи с чем необходимо придерживаться унифицированного диагностического подхода при обследовании пациентов, перенесших ВМВТ с последующей ампутацией конечности на уровне голени и страдающих выраженным ПБС: обзорная рентгенография костей голени, УЗИ мягких тканей культи, УЗИ большеберцового и малоберцового нервов. В случае обнаружения потенциальных морфологических субстратов поддержания постампутационной боли и при отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии следует рассмотреть целесообразность выполнения реампутации и термической РЧА или других методов нейромодуляции.

Анализ взаимосвязи морфологических факторов с клинической картиной ПБС позволит углубить понимание патогенеза данного состояния и наметить возможные направления для разработки более эффективных стратегий лечения и реабилитации данной категории пациентов.

Кроме того, следует обратить особое внимание на наличие в приведенном клиническом случае нарушений зрения у пациента (близорукость 2,0 дптр правого глаза, сложный близорукий астигматизм 3,0 дптр левого глаза). Возможно, близорукость могла привести к получению ВМВТ. Данный факт, безусловно, требует дальнейшего изучения, но уже в настоящий момент он соотносится с другими полученными нами предварительными данными при обследовании аналогичной категории пациентов: из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречаются нарушения зрения и слуха.

Заключение

ВМВТ представляет собой тяжелое поражение, возникающее в результате воздействия взрывной волны и осколков мины, приводящее к обширным повреждениям тканей, костей и внутренних органов.

Комплексная клиническая и инструментальная диагностика позволяет определить степень тяжести по-

вреждений органов и тканей, точную анатомо-топографическую локализацию инородных тел, дополняет сведения о характере повреждений конечностей и нервов, а также отвечает на вопрос о целесообразности дополнительного объема оперативного вмешательства и/или проведения РЧА и необходимости извлечения инородных тел. Кроме того, прохождение периодических медицинских осмотров и диспансеризации может способствовать раннему выявлению нарушений зрения и как следствие возможному предотвращению получения высокоэнергетической травмы у молодого трудоспособного населения.

У пострадавших с ВМВТ этапная преемственность, корректное формирование культы конечности, ранняя двигательная реабилитация, подбор адекватной консервативной терапии для купирования ПБС и коррекция психоэмоциональных нарушений будут способствовать быстрому восстановлению утраченных функций и медико-социальной адаптации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of the interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рачин Сергей Андреевич – врач-невролог, исполнительный директор Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии. E-mail: rachin.serгей@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9771-4621

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф. каф. сочетанных и комбинированных повреждений ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. врач ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №3». E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Лыткина Каринэ Арнольдовна – канд. мед. наук, зам. гл. врача по терапевтической помощи ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №3». E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Поступила в редакцию: 15.07.2025

Поступила после рецензирования: 30.07.2025

Принята к публикации: 04.08.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergei A. Rachin – Neurologist, Executive Director, National Association of Experts in Comorbid Neurology. E-mail: rachin.serгей@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9771-4621

Svetlana V. Topolyanskaya – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Georgiy G. Melkonyan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician, Hospital for War Veterans No. 3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Karina A. Lytkina – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Hospital for War Veterans No. 3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Received: 15.07.2025

Revised: 30.07.2025

Accepted: 04.08.2025



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов

VI московский объединённый СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ

3-5 / 12 / 2025

Москва, пр. Академика Сахарова, 12
Аналитический центр при Правительстве РФ

РУКОВОДИТЕЛЬ
ПРОЕКТА

Котенко Олег Николаевич

главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель МГНПЦ нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, д.м.н.

ОРГАНИЗАЦИОННО-
ТЕХНИЧЕСКИЙ
ИСПОЛНИТЕЛЬ

Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»

127030, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1

Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27

Сайт: www.imfd.ru



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России

Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

15 - 16 декабря 2025 г.

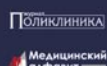
Место проведения:

г. Москва, пл. Евразии, д. 2,
Гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте: frmcongress.ru

На правах рекламы

Информационная
поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»

Глюкометр Контур Плюс Элит

Ваш ориентир для точных измерений
уровня глюкозы в крови!

НОВИНКА



Высокоточные результаты, превосходящие требования стандарта точности¹



Синхронизация с бесплатным мобильным приложением **Контур Диабитис** (Contour Diabetes)



Крупные цифры на экране, **большие** и **удобные** кнопки



Функция «**Умная подсветка**» использует три цвета – желтый, зеленый и красный – чтобы наглядно и понятно отображать результаты, помогая принимать правильные решения по управлению диабетом^{**}



Технология «**Второй шанс**» позволяет избежать повторного прокалывания и уменьшить расход тест-полосок



Узнайте больше
о глюкометре
Контур Плюс Элит