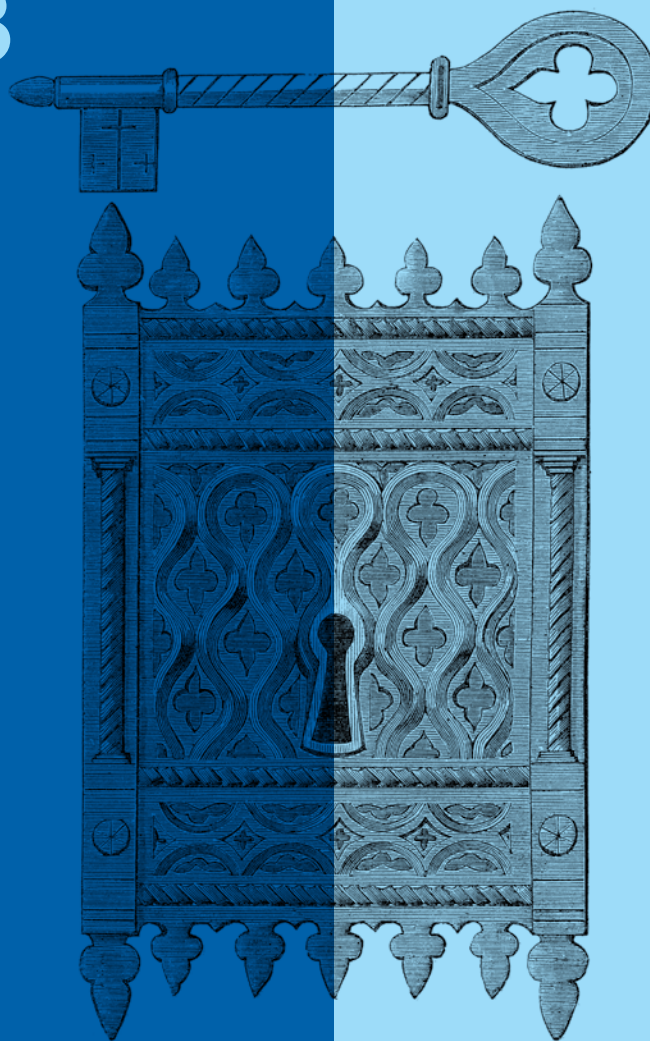


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 52 ТОМ 19  
2023

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 7

Методы профилактики  
и лечения  
кардиоренального  
метаболического  
синдрома  
на разных стадиях

14

Алгоритм ведения  
пациентов  
с гинекомастией

30

Качество  
компенсации гипотиреоза:  
некоторые аспекты  
заместительной  
терапии

40



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант  
прямого и непрямого  
действия<sup>1</sup>

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>\*,2</sup>
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

## Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



### Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион® 300 и Берлитион® 600.

**Международное непатентованное название:** тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампулы (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2-4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь, по 600 мг (соответствует 2 таблеткам препарата) 1 раз в сутки. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экзема. Со стороны обмена веществ: развитие гипогликемии (в связи с улучшением утилизации глюкозы), симптомы которой включают головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головную боль, расстройства зрения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница; системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока)); аутоиммунный инсулиновый синдром у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

### Литература:

1. Инструкции по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121.

\* для в/в формы введения

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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. <http://www.berlin-chemie.ru>.

RU-BER-05-2022-v1-print Одобрено: сентябрь 2022

Реклама







# Форсига® – единственный сахароснижающий препарат, показавший комплексную кардио-ренальную защиту\* у пациентов с СД 2 типа с двумя и более факторами СС риска<sup>1-4</sup>

**ФОРСИГА, 10 мг (далаглифлозин).** Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ПП-002596. Торговое название: Форсига (FORMIGA). Международное непатентованное название: далаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно из-за непереносимости, комбинированной терапии с метформинами, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформинами), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформинами), агонистами рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ППГ-1) или ингибиторами протромбиназного действия в комбинации с метформинами, препаратами инсулина (в том числе в комбинации с метформинами, производными сульфонилмочевины) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; сахарной комбинированной терапии с метформинами, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска<sup>1</sup> для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. \* возраст у мужчин  $\geq 55$  лет или  $\geq 60$  лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность с I-II функциональным классом по классификации NYHA (с сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности). Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска ухудшения снижения рСЖО, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания. Полное отсутствие или наличие в анамнезе ангионевротического отека. Далаглифлозин не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический keto-ацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСЖО) < 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (для начала терапии). Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа. Гипонатриемия, дефицит натрия или синдром глюкоза-натрия-малабсорбции. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности далаглифлозина в данной возрастной группе). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, повышение показателя гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение далаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия далаглифлозином должна быть прервана. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли далаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Далаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. СД. Монотерапия. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформинами, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформинами), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформинами), агонистами рецепторов ППГ-1 – ингибиторами протромбиназного действия, в комбинации с метформинами, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с метформинами, производными сульфонилмочевины). С целью снижения риска гипонатриемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (агонистами, производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Сахарная комбинированная терапия с метформинами. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется использовать альтернативные препараты для коррекции гликемии. Показатели безопасности далаглифлозина по сравнению с плацебо в исследованиях показаны в таблице. Показатели безопасности и побочных эффектов. Побочные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии далаглифлозином нежелательные реакции (распределены по системно-органным классам с указанием частоты до возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неизвестной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто\* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции<sup>†</sup>; инфекция мочевыводящих путей<sup>‡</sup>; нечасто\* – вульвовагинальный эроз, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – микотизирующий фасциит пролежни (банкрот Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипонатриемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина)<sup>§</sup>; нечасто\* – снижение ОЦК<sup>¶</sup>; редко – диабетический keto-ацидоз (при применении при СД)<sup>¶</sup>; нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто\* – диарея, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи: покраснение глаз<sup>||</sup>; часто – зуд<sup>||</sup>; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны дыхательной системы и органов дыхания: часто – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто<sup>||</sup> – дисурия, полиурия; нечасто<sup>||</sup> – дисурия, полиурия; нечасто<sup>||</sup> – дисурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто – дислипидемия<sup>||</sup>; повышение значения гематокрита<sup>||</sup>; снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии<sup>||</sup>; нечасто\* – повышение концентрации мочевина в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии<sup>||</sup>. Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) и независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. \* См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. <sup>†</sup> Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию половых органов, дисбаланс флоры. <sup>‡</sup> Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины: почечная инфекция в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевого тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. <sup>§</sup> Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. Полиурия включает предпочтительные термины: полиурия, полиурия и учащенное мочеиспускание. <sup>||</sup> Средние изменения значений гематокрита от исходных значений (на 30-й день в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с 0,03% в группе плацебо, значения гематокрита  $\geq 55\%$  отмечены у 1,3% пациентов, получающих далаглифлозин 10 мг по сравнению с 0,4% пациентов, получающих плацебо. <sup>¶</sup> Средние изменения значений показателей в процентах от исходных значений в группе далаглифлозина 10 мг в группе плацебо, соответственно, составили: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%, холестерин ЛПНП 6,0% по сравнению с 2,7%, холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%, триглицериды 2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECAARE. Частота побочных на основании плацебо. <sup>||</sup> НР отмечены при постстратификационном наблюдении. Силь включает следующие предпочтительные термины: персикоподобные высыпания, сыпь, гиперемические сыпь, гиперемические сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, пустулезная сыпь, ветряночная сыпь. В связи с контролем приема и с активным контролем клинических исследований (группы, получающие далаглифлозин, n=3956, контрольная группа, n=3403) частота развития сыпи была ниже, чем у пациентов, получающих далаглифлозин (1,4%) и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты сыпи. \* Отмечены у  $\geq 2\%$  пациентов, принимавших далаглифлозин в дозе 10 мг, и не  $\geq 1\%$  чаще, чем в группе плацебо. <sup>†</sup> Отмечены у  $\geq 0,2\%$  пациентов и не  $\geq 0,1\%$  чаще у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014 г. Номер обращения: ГОР-RO-14991. Дата утверждения – 11.16.2022.

СД – сахарный диабет. СС – сердечно-сосудистый. ППГ – ферментальная почечная недостаточность, рСЖО – госпитализация по причине сердечной недостаточности.  
<sup>1</sup> Под «кардио-ренальной защитой» подразумевается снижение риска СН в комбинации «почечной+кардиальной» конечной точки: ухудшение функции почек, ЛПГ или почечная смерть у пациентов с СД2 типа с 2 факторами СС-риска (возраст у мужчин  $\geq 55$  лет или  $\geq 60$  лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение).  
<sup>2</sup> Wivott SD et al. N Engl J Med 2019; 380:347-357.  
<sup>3</sup> Mosenko O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug; 7(8):606-617.  
<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014 г.  
<sup>5</sup> Zifliket TA, Wivott SD, Raz E et al. Lancet. 2019 Jan 5; 393(10166):11-30. Supplement to: Zifliket TA, Wivott SD, Raz E et al. Lancet 2018; published online Nov 10.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Нецельно проглатывать.  
 Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига® (далаглифлозин).  
 ООО «АстраЗенека Фармацевтикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Бناية «ЮКО», 30 этаж  
 Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.com, www.az-mosfil  
 ГОР-RO-16679. Дата обращения 25.04.2023. Дата истечения – 11.16.2025.

Реклама





## Сохраняя гармонию инкретинового эффекта<sup>1</sup>

**ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин)** Противопоказания: гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (сКФФ менее 45 мл/мин<sup>1,73</sup> м<sup>2</sup>), острое состояние, протекающее с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания), диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипохолерийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушением функции почек с сКФФ 45-59 мл/мин<sup>1,73</sup> м<sup>2</sup>; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: сКФФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный лимфоглоид необходимо прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследований, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности, НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монотерапевтов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®, часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактики, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, алопециальные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный лимфоглоид, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапией ситаглиптином и метформинном. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с гипогликемическими препаратами), головная боль и сухость во рту (нередко при комбинации с инсулином). В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 2 р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформинном, включают металлический привкус во рту (часто), лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, зрительная и слуховая (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдении режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформинном или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; с производным сульфонилмочевины у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформинном без достижения адекватного гликемического контроля; у пациентов, ранее получавших терапию производными и метформинном без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Принимать внутрь. Режим дозирования препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформинном и ситаглиптином в виде монопрепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хеми/А.Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547. Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.

Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 52.  
Эндокринология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления  
«Эндокринология»**  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта  
«Эндокринология»**  
Г. МАНУКЯН  
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 52.  
Endocrinology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor  
for 'Endocrinology'**  
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager  
'Endocrinology'**  
G. MANUKYAN  
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof. MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)



## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

Неврология  
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,  
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

Neurology  
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,  
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,  
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,  
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,  
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клинические исследования

- Л.Д. ШОГИРАДЗЕ, В.П. НОВИКОВА, Н.В. ЕВДОКИМОВА,  
А.А. ПОХЛЕБКИНА, Ю.В. ПЕТРЕНКО, Е.А. МИХНИНА,  
Ю.С. ПОЗНАНСКАЯ  
Микробиота тонкой кишки у девочек-подростков,  
страдающих ожирением 8

## Лекции для врачей

- Е.Н. ДУДИНСКАЯ  
Кардиоренальное метаболическое здоровье 14
- Ф.В. ВАЛЕЕВА, Ю.У. ШАРИПОВА, Г.Р. ГАЗИЗОВА,  
Н.А. ПЕТУНИНА  
Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение 30

## Медицинский форум

- Аспекты заместительной терапии гипотиреоза,  
влияющие на качество компенсации 40
- Алгоритмы клинической и электрофизиологической  
диагностики полиневропатий 44
- Ингибирование дипептидилпептидазы 4  
при сахарном диабете 2 типа: почему это важно 48
- Возводя мосты между исследованиями  
и реальной клинической практикой –  
на пути достижения гликемических целей 52

# Contents

## Clinical Studies

- L.D. SHOGIRADZE, V.P. NOVIKOVA, N.V. EVDOKIMOVA,  
A.A. POKHLEBKINA, Yu.V. PETRENKO, Ye.A. MIKHNINA,  
Yu.S. POZNANSKAYA  
Small Gut Intestine Microbiota in Adolescent Girls  
with Obesity

## Clinical Lectures

- E.N. DUDINSKAYA  
Cardiorenal Metabolic Health
- F.V. VALEYEVA, Yu.U. SHARIPOVA, G.R. GAZIZOVA,  
N.A. PETUNINA  
Gynecomastia in Men: Causes, Diagnosis, Treatment

## Medical Forum

- The Aspects of Hypothyroidism Replacement Therapy  
Affecting the Quality of Compensation
- Algorithms of Clinical and Electrophysiological Diagnosis  
of Polyneuropathies
- Inhibiting of Dipeptidyl Peptidase 4  
in Type 2 Diabetes Mellitus: Why It Is Important
- Constructing Bridges Between Researches  
and Real Clinical Practice –  
on the Way to Achieving Glycemic Aims



# МЕЛАКСЕН®

ХОРОШИЙ СОН – ЭТО ЕСТЕСТВЕННО!



УСКОРЯЕТ ЗАСЫПАНИЕ<sup>1</sup>

УЛУЧШАЕТ УТРЕННЕЕ  
ПРОБУЖДЕНИЕ<sup>1</sup>

УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО СНА<sup>1</sup>

НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРИВЫКАНИЯ  
И ЗАВИСИМОСТИ<sup>1</sup>



ПРИЁМ

по ½ – 1 таблетке

за 30–40 минут до сна

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Мелаксен® (МНН Мелатонин), РУ: П-№015325/01 от 29.08.08.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЕ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА



<sup>1</sup> Детская городская  
поликлиника № 19,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
педиатрический  
медицинский  
университет

<sup>3</sup> Многопрофильная  
клиника «Скандинавия»,  
Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Первый  
Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. акад. И.П. Павлова

<sup>5</sup> Научно-  
исследовательский  
институт акушерства,  
гинекологии  
и репродуктологии  
им. Д.О. Отта

<sup>6</sup> Санкт-Петербургский  
медико-технический  
колледж  
Федерального  
медико-биологического  
агентства

# Микробиота тонкой кишки у девочек-подростков, страдающих ожирением

Л.Д. Шогирадзе<sup>1</sup>, В.П. Новикова, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, Н.В. Евдокимова, к.м.н.<sup>2</sup>,  
А.А. Похлебкина<sup>3</sup>, Ю.В. Петренко, к.м.н.<sup>2</sup>, Е.А. Михнина, д.м.н.<sup>4,5</sup>, Ю.С. Познанская<sup>1,6</sup>

Адрес для переписки: Нина Викторовна Евдокимова, posohova.nina2014@yandex.ru

Для цитирования: Шогирадзе Л.Д., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. и др. Микробиота тонкой кишки у девочек-подростков, страдающих ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (52): 8–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-52-8-13

**Цель исследования** – выявить особенности микробиома тонкой кишки у девочек-подростков с ожирением по данным газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ).

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 72 девочки в возрасте 12–17 лет, у половины из которых (первая группа) имело место ожирение. У другой половины участниц исследования (вторая группа) ожирение или какие-либо другие хронические заболевания отсутствовали. Исследование микробных маркеров в крови проводилось с помощью МСММ.

Для установления связи представителей микробиоты тонкой кишки с развитием ожирения была построена логистическая модель.

Для определения влияния количественного содержания микроорганизмов на ожирение применен ROC-анализ.

**Результаты.** У девочек с ожирением обнаружены изменения в микробиоме тонкой кишки. У подростков с ожирением отмечался более высокий уровень *Nocardia asteroides* ( $504,14 [296,00; 1015,00]$  кл/г  $\times 10^5$ ) и *Candida spp.* ( $241,85 [198,09; 629,97]$  кл/г  $\times 10^5$ ). Выявлен значимый дефицит ряда микроорганизмов условно-патогенной флоры представителей родов *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, а также микроскопических грибов и герпесвирусов.

**Заключение.** *Nocardia asteroides* и *Candida spp.* ассоциированы с ожирением. С увеличением их количества риск развития ожирения у девочек-подростков возрастает.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, ожирение, масс-спектрометрия микробных маркеров, микробиота кишечника

## Введение

Проблема ожирения не теряет своей актуальности на протяжении последних десятилетий [1, 2]. При этом значительную долю занимает детское ожирение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2020 г. число случаев развития ожирения среди детей может возрасти более чем вдвое и к 2035 г. составить около 208 млн среди мальчиков и 175 млн среди девочек [3].

Ожирение напрямую связано с различными социальными и медицинскими проблемами [4, 5]. В последних популяционных исследованиях показано, что наличие ожирения у девочек в пубертатном периоде

в 2,7 раза увеличивает риск репродуктивных нарушений, что может отразиться на демографических показателях [6, 7].

Ожирение имеет сложный и не до конца изученный этиопатогенез. В его развитии участвуют сотни генов и факторов внешней среды. На сегодняшний день в различных экспериментальных и клинических исследованиях доказана роль состава и функции микробиоты кишечника (МК) [8].

На сегодняшний день микробиота человека рассматривается как экстракорпоральный орган, который задействован в поддержании гомеостаза, обладает высокой метаболической и иммунологической



активностью и определяет состояние здоровья всего макроорганизма. При изменении качественного и количественного состава МК, уменьшении ее разнообразия повышается метаболическая активность с образованием дополнительной энергии от съеденной пищи. Кроме того, МК влияет на энергобаланс за счет воздействия на гены, регулирующие расход и запас энергии. В конечном итоге развивается хроническое вялотекущее воспаление. Бактериальные эндотоксины участвуют в созревании компонентов иммунной системы, обуславливая способность к нейтрализации и элиминации патогенов. В то же время измененная в силу разных причин проницаемость кишечного барьера и следующая за этим транслокация микробов в несвойственные им эпителии могут стать причиной воспаления различной интенсивности [9, 10].

Изменения МК, ассоциированные с ожирением, неоднозначны. Одни авторы указывают на связь с различными филами, другие – с отдельными бактериальными таксонами, что можно объяснить различиями в этнических группах, рационе и образе жизни участников исследований, а также протоколов исследований. При этом исследования у детей малочисленны. Целью нашей работы стало выявление особенностей микробиома тонкой кишки у девочек-подростков с ожирением с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров крови.

## Материал и методы

Стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Исследование проводилось после подписания законными представителями детей информированного согласия на участие в исследовании.

Проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование 72 девочек в возрасте от 12 до 17 лет, 36 из которых страдали ожирением различной степени тяжести. Эти девочки составили первую группу. Во вторую группу вошли 36 детей без ожирения. С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение и его степень диагностировали с помощью величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ) [11].

На момент включения в исследование у всех девочек отсутствовали острые и тяжелые хронические заболевания, в том числе патология желудочно-кишечного тракта. В течение шести месяцев до обследования никто из них не получал антибактериальные, пробиотические или пребиотические препараты.

Состояние пристеночной микробиоты тонкой кишки оценивалось с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии крови (МСММ) по авторской методике Г.А. Осипова. Данный диагностический метод сертифицирован Росздравнадзором (разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010).

МСММ – высокочувствительный и достоверный метод детектирования микрофлоры по видоспецифическим высшим жирным кислотам клеточной стенки микроорганизмов. Данное исследование

позволяет определить более 50 видов бактерий, три вида грибов и три вида вирусов из группы герпесов, а также доминантные виды микроорганизмов в количественном эквиваленте. Для МСММ нет ограничений по локализации забора биоматериала. Она является универсальным методом скрининг-исследования, который указывает на изменения состава микробиоты желудочно-кишечного тракта, характеризуя индивидуальные особенности профиля нормофлоры. Кроме того, она имеет некоторые преимущества перед метагеномным секвенированием 16S рРНК [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics 26, MedCalc V.19. Количественные данные по микроорганизмам были представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]), так как гипотеза о нормальности распределения в выборке была отвергнута (критерий Шапиро – Уилка). Для сравнения результатов групп применялся критерий Манна – Уитни. При уровне  $p < 0,05$  они считались статистически значимыми.

В работе был использован логистический регрессионный анализ с построением логистической модели взаимосвязи представителей МК с ожирением, а также ROC-анализ для определения влияния количественного содержания микроорганизмов на зависимую переменную (ожирение).

Графическое представление данных выполнено с помощью программы Jamovi [13].

## Результаты и их обсуждение

Все девочки находились в одинаковых условиях по характеру и кратности питания, пищевым предпочтениям и питьевому режиму.

Стереотип питания характеризовался высокой частотой приемов пищи, большим объемом съедаемых порций, наличием перекусов и ночных приемов пищи.

При анализе качественных характеристик рациона отмечено избыточное употребление мясных полуфабрикатов, сладких молочных продуктов, газированных напитков, кондитерских изделий, дефицит овощей. Количество дополнительной чистой питьевой воды составляло 1–1,5 л/сут.

Рост девочек с ожирением составлял 167,5 [164; 172] см, масса тела – 93,5 [82; 105] кг, ИМТ – 33 [30; 38] кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ – 2,7 [2,4; 4,9]. Из 36 обследованных у пяти имело место ожирение первой степени, у шести – второй степени, у восьми – третьей степени, у 17 – морбидное ожирение. У девочек без ожирения антропометрические параметры были следующими: рост – 166 [160; 168] см, масса тела – 56 [52; 66] кг, ИМТ – 28 [19; 24] кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ – 0,6 [0,2; 0,8].

Половое развитие всех девочек, определяемое по формуле Таннера, соответствовало третьей – пятой стадии. По результатам МСММ, у девочек с ожирением по сравнению с девочками с нормальной массой тела выявлены значимые различия микробиоты тонкой кишки (табл. 1 и 2).





Ориентируясь на численность отдельных микроорганизмов в сложном компонентном составе микробного сообщества кишечника и их свойства, можно оценить ожидаемые метаболические последствия.

У девочек с ожирением в отличие от девочек без ожирения доминировали только два вида микроорганизмов – *Nocardia asteroides* и *Candida* spp. Так, их представленность оказалась в 1,5 и 3,8 раза выше. Девять видов микроорганизмов, включая грибы и вирусы, у пациенток с ожирением выявлялись в статистически значимо меньшем количестве, чем у относительно здоровых детей, – в 1,2–4,5 раза. *Nocardia asteroides* (род *Actinobacteria*) – грамположительная бактерия, облигатный аэроб, частично кислотоустойчивая. Является возбудителем пневмонии и диссеминированных инфекций [14]. Данные о ее роли в развитии ожирения отсутствуют.

*Candida* spp. выделяет токсины, которые ослабляют иммунную систему. При определенных условиях вызывает кандидоз [14].

*Alcaligenes* spp. (род *Proteobacteria*) – грамотрицательные палочки, облигатный аэроб, способный утилизировать ацетат, пропионат, бутират, цитрат, аланин. Защелачивает питательные среды, содержащие белки или их производные [14].

*Eggerthella lenta* (род *Actinobacteria*) – грамположительные анаэробные, палочкообразные, неподвижные бактерии. Заселяют желудочно-кишечный тракт,

женскую репродуктивную систему. Деконъюгируют желчные кислоты. Участвуют в развитии смешанных инфекций при абсцессе печени, бактериальном вагинозе, менингите, встречаются при воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Грейвса [14].

*Pseudonocardia* spp. (род *Actinobacteria*) – малоизученная грамположительная бактерия. Является перспективным источником новых антибиотиков и обладает мощным ферментативным аппаратом, антимикотическими свойствами [14].

*Rhodococcus* spp. (род *Actinobacteria*) – факультативные внутриклеточные актинобактерии, способные персистировать и вегетировать в макрофагах и других клетках высших организмов, вызывая их разрушение. Результирующее действие родококков приводит к поражению тканей, аналогичному действию микобактерий туберкулеза. Они вырабатывают ферменты, гидролизующие липиды (например, холестеролоксидазу), которые токсичны для организма человека. Участвуют в синтезе стероидов, деградации ксенобиотиков [14].

*Staphylococcus* spp. (род *Firmicutes*) – неподвижные шарообразные клетки. Являются довольно распространенными представителями микробиома человека. Вызывают множество заболеваний, в том числе поверхностные и глубокие гнойные инфекции, инфекции мочевых путей, интоксикации.

*Aspergillus* spp. – высокоаэробные виды микроорганизмов, которые растут на богатых углеродом субстратах, таких как глюкоза и амилоза. Аспергиллы признаны распространенным заражающим фактором крахмалистых продуктов (хлеба и картофеля). В кишечнике не растут, только выделяются [14].

*Micromycetes* spp. (ситостерол) и *Micromycetes* spp. (кампестерол) широко распространены в окружающей среде – в почве, воде, воздухе, на внутренних стенах жилых и производственных помещений. Образуют мицелий, повреждают субстрат адгезии. Превосходят все прочие микроорганизмы по продукции антибиотиков и витаминов, обладают мощным ферментативным аппаратом [14].

*Herpes simplex* вызывает распространенную инфекцию, которая проявляется на коже и слизистых группами пузырьков с жидкостью.

Для оценки связи представителей МК с ожирением использован логистический регрессионный анализ с построением логистической модели.

Зависимая бинарная переменная – ожирение. Определена корреляция независимых переменных: при наличии регрессоров с коэффициентом взаимной корреляции более 0,7 выбирается один из них, исходя из логики рассуждений, либо с наименьшим уровнем значимости. Выбор независимых переменных (регрессоров): в мультивариантную модель включают переменные с уровнем значимости при унивариантном анализе  $p < 0,1$ .

Из всех регрессоров данному требованию отвечали две переменные – *Candida* spp. и *Nocardia asteroides*.

Дискриминантная функция Z:

$Z = \beta_0 - \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2$ , где  $\beta_0$  – константа, а  $\beta_1$  и  $\beta_2$  – стандартные коэффициенты регрессии ( $\beta_0 = 0,82229$ ,  $\beta_1 = -0,0054554$  и  $\beta_2 = 0,0047497$ );

Таблица 1. Численность некоторых представителей микробиома пристеночного слоя тонкой кишки у девочек-подростков с ожирением, кл/г × 10<sup>5</sup>

Микроорганизм	Me	Q1	Q3
<i>Alcaligenes</i> spp.	58,06*	31,00	39,05
<i>Eggerthella lenta</i>	258,08*	208,79	361,20
<i>Nocardia asteroides</i>	504,14*	296,00	1015,00
<i>Pseudonocardia</i> spp.	9,27*	5,16	15,39
<i>Rhodococcus</i> spp.	72,78*	48,89	88,33
<i>Staphylococcus</i> spp.	375,42*	285,26	622,19
<i>Candida</i> spp.	241,85*	198,09	629,97
<i>Aspergillus</i> spp.	41,81*	27,64	87,88
<i>Micromycetes</i> spp. (кампестерол)	519,25*	347,82	905,90
<i>Micromycetes</i> spp. (ситостерол)	444,35*	359,39	1581,56
<i>Herpes simplex</i>	770,13*	556,94	1318,75

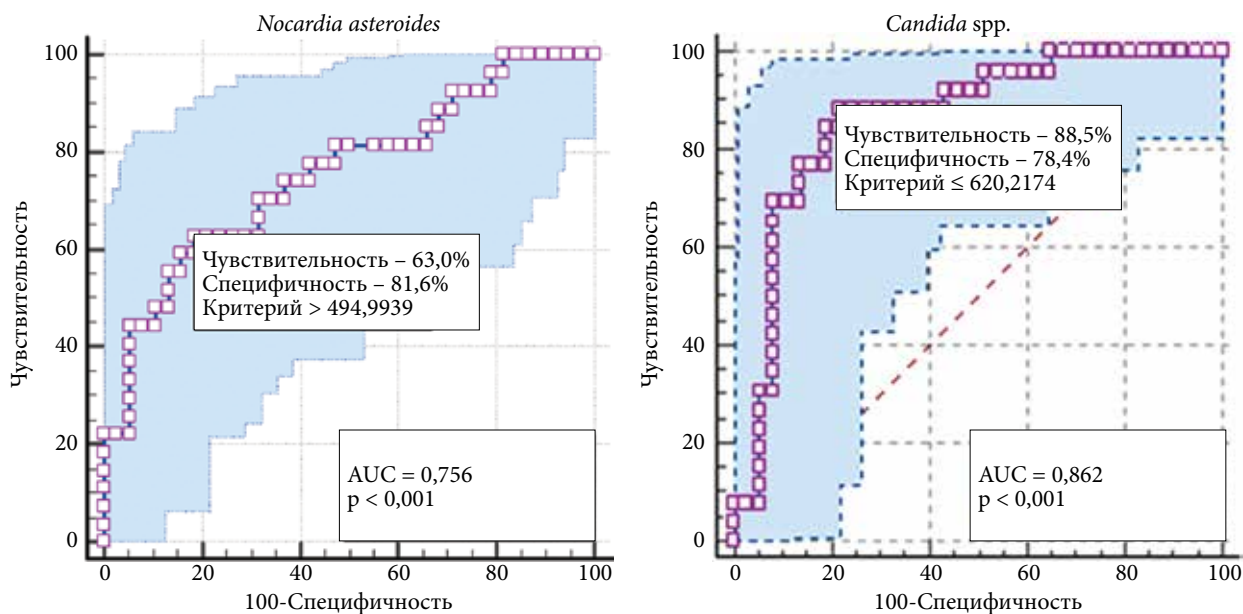
\*  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Численность некоторых представителей микробиома пристеночного слоя тонкой кишки у девочек-подростков без ожирения, кл/г × 10<sup>5</sup>

Микроорганизм	Me	Q1	Q3
<i>Alcaligenes</i> spp.	65,66	45,53	77,17
<i>Eggerthella lenta</i>	309,39	233,93	462,54
<i>Nocardia asteroides</i>	340,03	262,54	494,99
<i>Pseudonocardia</i> spp.	12,41	8,71	18,02
<i>Rhodococcus</i> spp.	88,63	62,57	138,68
<i>Staphylococcus</i> spp.	519,66	359,26	752,39
<i>Candida</i> spp.	919,39	613,32	1315,35
<i>Aspergillus</i> spp.	127,55	81,98	178,18
<i>Micromycetes</i> spp. (кампестерол)	1837,82	1098,55	3044,34
<i>Micromycetes</i> spp. (ситостерол)	2024,71	765,57	3373,21
<i>Herpes simplex</i>	1575,32	839,15	2493,35

Таблица 3. Результаты унивариантного ROC-анализа независимых переменных (регрессоров) *Candida spp.* и *Nocardia asteroides*

Переменная	AUC			Cut-off	Индекс Юдена	Чувствительность	Специфичность	p
	значение	стандартная ошибка	95% ДИ					
<i>Candida spp.</i>	0,862	0,0489	0,752–0,936	≤ 620,2	0,6684	88,46	78,38	< 0,0001
<i>Nocardia asteroides</i>	0,756	0,0659	0,610–0,843	> 495,0	0,4154	61,54	80,00	0,0003

Рис. 1. ROC-кривые, характеризующие связь независимых переменных *Candida spp.* и *Nocardia asteroides* с зависимой переменной «ожирение»

$X_1$  – среднее значение переменной *Candida spp.*;

$X_2$  – среднее значение *Nocardia asteroides*.

В модели используется логистическое преобразование дискриминантной функции, характеризующее вероятность принадлежности каждого конкретного наблюдения к группе ожирения:

$P = 1 : (1 + e^{-z})$ , где  $e$  – основание натурального логарифма ( $e \approx 2,718$ ).

Логистическая функция может принимать значения от нуля до одного.

Рассчитана вероятность принадлежности к первой группе (ожирение) –  $p = 0,609$ .

Таким образом, если переменная менее 0,609, она относится к группе без ожирения, если более 0,609 – к группе ожирения.

Для определения влияния количественного содержания микроорганизмов (микробиоты кишечника) на зависимую переменную (ожирение) выполнен унивариантный ROC-анализ. Разделяющую величину количественного содержания в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Точность модели составила 90,2%, статистическая достоверность –  $p < 0,0001$ . Площадь под ROC-кривой –  $0,930 \pm 0,0387$  (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,834–0,979), что оценивается как отличное. Чувствительность при прогнозировании ожирения – 91,43% (32 случая из 35), специфичность – 88,46% (23 случая из 26) (табл. 3, рис. 1).

Установлена взаимосвязь независимых переменных с ожирением.

В модели выбрана объясняющая переменная, соответствующая *Candida spp.*

Площадь под ROC-кривой, соответствующей связи между *Candida spp.* и ожирением, составила 0,862 (95% ДИ 0,752–0,936). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,0001$ ). Порог отсечения *Candida spp.* в точке cut-off составил ≤ 620,2. Величина ≤ 620,2 ассоциирована с ожирением. Чувствительность модели – 88,5%, специфичность – 78,4%.

Указанные переменные включены в мультивариантную логистическую регрессионную модель, представленную на рис. 2.

Параметры модели: уровень статистической значимости –  $p < 0,0001$ , чувствительность – 88,5%, специфичность – 91,4%, точность – 90,2%.

На рисунке 3 представлены ROC-кривые для независимых переменных *Candida spp.* и *Nocardia asteroides*, зависимая переменная – ожирение.

График вероятности распределения микробиоты по средним значениям в группах *Candida spp.* и *Nocardia asteroides* представлен на рис. 4. Выполнена стратификация поверхности графика цветом.

Построенная математико-статистическая модель взаимосвязи свидетельствует о том, что два вида микроорганизмов, в частности *Candida spp.* и *Nocardia*



Logistic regression				
Dependent Y	Группа «ожирение»			
Method	Enter			
Sample size	61			
Positive cases	26 (42,62%)			
Negative cases	35 (57,38%)			
<sup>a</sup> группа = 1 <sup>b</sup> группа = 0				
Overall Model Fit				
Null model-2 Log Likelihood	83,231			
Full model-2 Log Likelihood	41,516			
Chi-squared	41,716			
DF	2			
Significance level	p < 0,0001			
Cox & Snell R2	0,4953			
Nagelkerke R2	0,6653			
Coefficients and Standard Errors				
Variable	Coefficient	Std. Error	Wald	P
Candida spp.	-0,0054554	0,0014691	13,7891	0,0002
Nocardia asteroides	0,0047497	0,0017832	7,0944	0,0077
Constant	0,82229	0,85765	0,9192	0,3377
Odds Ratios and 95% Confidence Intervals				
Variable	Odds ratio	95% CI		
Candida spp.	0,9946	0,9917 to 0,9974		
Nocardia asteroides	1,0048	1,0013 to 1,0083		
Classification table (cut-off value p = 0,5)				
Actual group	Predicted group		Percent correct	
	0	1		
Y = 0	32	3	91,43%	
Y = 1	3	23	88,46%	
Percent of cases correctly classified		90,16%		
ROC curve analysis				
Area under the ROC curve (AUC)		0,930		
Standard Error		0,0387		
95% Confidence interval		0,834 to 0,979		

Рис. 2. Мультивариантная логистическая модель в программе MedCalc V.19

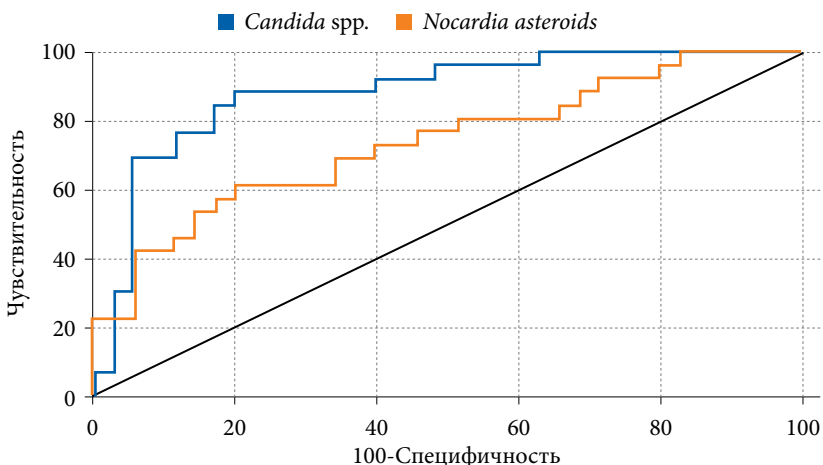


Рис. 3. ROC-кривые для независимых переменных *Candida spp.* и *Nocardia asteroides*, зависимая переменная – ожирение

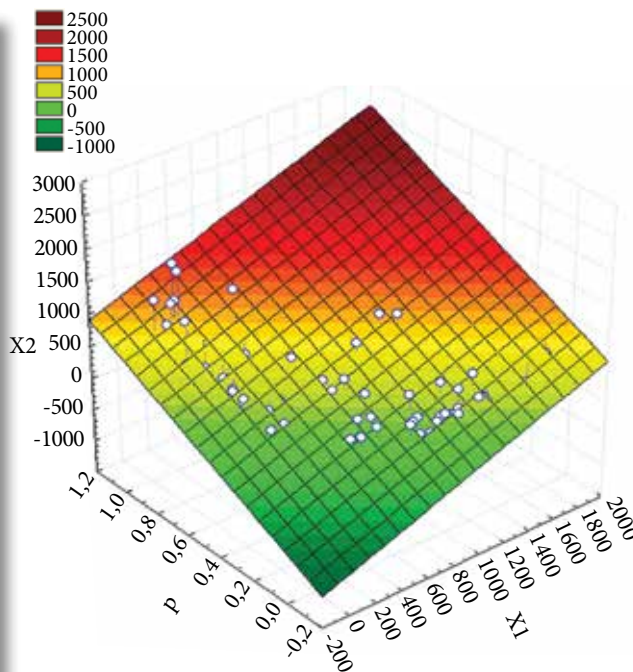


Рис. 4. График вероятности распределения микробиоты в логистической модели (X1 – значения *Candida spp.*, X2 – значения *Nocardia asteroides*, точки значений переменных на плоскости)

*asteroides*, ассоциируются с развитием ожирения у девочек в пубертатном периоде. Логистическая модель обладает высокой точностью, чувствительностью и специфичностью и может быть использована на практике (p < 0,0001, AUC = 0,930, 95% ДИ 0,834–0,979). ROC-анализ выявил влияние количественного содержания *Candida spp.* и *Nocardia asteroides* на возникновение ожирения в данной популяции.

## Выводы

Согласно данным газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров крови, у девочек-подростков с ожирением можно выделить следующие особенности микробиома тонкой кишки.

1. Избыточный рост *Nocardia asteroides* и *Candida spp.* Именно эти микроорганизмы связаны с ожирением. Так, с увеличением их количества возрастает вероятность развития ожирения.
2. Преобладание дисбиотических нарушений с преимущественным дефицитом резидентных микроорганизмов представителей всех родов (*Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*).
3. Значительное снижение количества микроскопических грибов и герпесвирусов. Следовательно, в будущем снижается риск развития вызываемых ими заболеваний.

Необходимо продолжить детальное изучение этого вопроса в дальнейших исследованиях.

Коррекция выявленных нарушений микрофлоры у девочек в подростковом возрасте позволит осуществить метаболическое программирование их репродуктивного здоровья на последующие годы жизни. 🌐





## Литература

1. Blaak E.E., Canfora E.E., Theis S., et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef. Microbes*. 2020; 11 (5): 411–455.
2. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей / под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. СПб.: СпецЛит, 2018.
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (2): 126–135.
4. Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (5): 83–89.
5. Gyarmati P., Song Y., Dotimas J., et al. Cross-sectional comparisons of gut microbiome and short-chain fatty acid levels among children with varied weight classifications. *Pediatr. Obes*. 2021; 16 (6): e12750.
6. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Дронова Е.Г. и др. Немедикаментозная коррекция нейроэндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 92–97.
7. Basolo A., Hohenadel M., Ang Q.Y., et al. Effects of underfeeding and oral vancomycin on gut microbiome and nutrient absorption in humans. *Nat. Med*. 2020; 26 (4): 589–598.
8. Захарова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В. и др. Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020; 10: 134–142.
9. Хавкин А.И., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20 (1): 32–41.
10. Zhang S., Dang Y. Roles of gut microbiota and metabolites in overweight and obesity of children. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 994930.
11. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (5): 67–83.
12. Осипов Г.А., Быстрова О.В., Ловцевич С.М. Современный методический подход к неинвазивной оценке микробиологического статуса человека методом масс-спектрометрии микробных маркеров. Комплексный подход коррекции нарушения микробиологического статуса. *Терапевт*. 2020; 10: 53–59.
13. Макарова Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: методические рекомендации / под ред. С.С. Алексанина. СПб.: Полиграфический центр Санкт-Петербургского университета Государственной противопожарной службы МЧС России, 2012.
14. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. Учебно-методическое пособие / под ред. Г.А. Осипова, В.П. Новиковой. СПб., 2013.

## Small Gut Intestine Microbiota in Adolescent Girls with Obesity

L.D. Shogiradze<sup>1</sup>, V.P. Novikova, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>, N.V. Evdokimova, PhD<sup>2</sup>, A.A. Pokhlebkina<sup>3</sup>, Yu.V. Petrenko, PhD<sup>2</sup>, Ye.A. Mikhkina, MD, PhD<sup>4,5</sup>, Yu.S. Poznanskaya<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> City Children's Clinic No. 19, St. Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>3</sup> Comprehensive care clinic 'Scandinavia', St. Petersburg

<sup>4</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>5</sup> D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

<sup>6</sup> St. Petersburg Medical and Technical College of the Federal Medical-Biological Agency

Contact person: Nina V. Evdokimova, posohova.nina2014@yandex.ru

**Aim of the study** – to characterize the small intestine microbiome in adolescent girls with obesity according to gas chromatography-mass spectrometry of microbial markers (CMSMM).

**Material and methods.** The research involved 72 adolescents (girls) 12–17 years old, half of the children (group 1) were obese, the other half (group 2) were not obese, as well as did not have any chronic diseases.

Microbial markers in blood samples were examined by the CMSMM method. In order to examine correlation between the small intestine microbiota and obesity, a logistic model was formed. ROC analysis was used to determine possible effects of microorganisms on obesity.

**Results.** There were found significant differences in the small intestine microbiome of obese girls, and alike microbiocenosis of children with normal body weight.

Obese adolescent girls had higher levels of *Nocardia asteroides* (504.14 [296.00; 1015.00] cells/g × 10<sup>5</sup>) and *Candida* spp. (241.85 [198.09; 629.97] cells/g × 10<sup>5</sup>). Microorganisms of the opportunistic flora such as Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria and microscopic fungi, as well as herpesviruses were significantly deficient.

**Conclusions.** *Nocardia asteroides* and *Candida* spp. are associated with obesity. The risk of obesity in adolescent girls increases with a growing number of above-mentioned microorganisms.

**Keywords:** adolescent girls, teenage girls, obesity, mass spectrometry of microbial markers, intestinal microbiota



# Кардиоренальное метаболическое здоровье\*

Е.Н. Дудинская, д.м.н.

Адрес для переписки: Екатерина Наильевна Дудинская, Dudinskaya\_en@rgnkc.ru

Для цитирования: Дудинская Е.Н. Кардиоренальное метаболическое здоровье. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (52): 14–28.  
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-52-14-28

*До недавнего времени вопросы взаимосвязи оси «сердце – почки» и метаболического синдрома подробно не освещались. Обособленно друг от друга стояли кардиоренальный, кардиометаболический и метаболический синдромы. Однако высокая частота заболеваемости и смертности, в частности от сердечно-сосудистых причин, вызывает множество вопросов, ответы на которые до конца не найдены. Кардиоренальное метаболическое здоровье отражает взаимодействие метаболических факторов риска, хронической болезни почек и сердечно-сосудистой системы и оказывает абсолютное влияние на заболеваемость и смертность.*

*Ввиду «плохого» кардиоренального метаболического здоровья, особенно среди лиц с неблагоприятными социальными детерминантами (условиями жизни), существует необходимость в понимании термина «кардиоренальный метаболический синдром», определении его стадий, а также в обсуждении возможностей профилактики и лечения на каждой стадии. Крайне важно также уделить внимание социальным детерминантам здоровья в моделях оказания помощи и уменьшить разделение помощи путем упрощения подходов к междисциплинарной модели, ориентированной на пациента.*

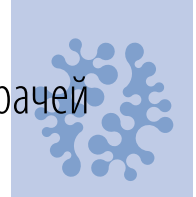
**Ключевые слова:** кардиоренальное метаболическое здоровье, кардиоренальный метаболический синдром, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, ожирение, социальные детерминанты здоровья

## Определение

Кардиоренальное метаболическое здоровье представляет собой патофизиологическое взаимодействие между метаболическими факторами риска, такими как ожирение и сахарный диабет (СД), хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистой патологией. На сегодняшний день хорошо описана двунаправленная связь между дисфункцией сердечно-сосудистой системы и почек, известная как кардиоренальный синдром, при котором дисфункция одного из органов обуславливает дисфункцию другого. Столь же широко распространено понимание кардиометаболического синдрома [1]. Избыточная и дисфункциональная жировая

ткань (особенно висцеральное ожирение и другие эктопические жировые отложения) может вызывать воспаление, резистентность к инсулину, появление метаболических факторов риска и множества системных последствий, включая повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Хотя эти синдромы достаточно известны, растет понимание того, что метаболические нарушения играют ключевую патофизиологическую роль в двунаправленных взаимодействиях сердечно-сосудистой системы и почек. Кроме того, дисфункция почек все чаще признается ключевым медиатором связи между метаболическими факторами риска и ССЗ, особенно сердечной недостаточно-

\* В журнале «Эффективная фармакотерапия» опубликован расширенный реферат статьи Ndumele C.E., Rangaswami J., Chow Sh.L., et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association, подготовленный д.м.н., заведующей лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующей отделением эндокринологии консультативно-диагностического центра, руководителем клиники остеопороза Е.Н. Дудинской. Оригинальная статья размещена в Circulation. 2023; 148 (20): 1606–1635.



стью (СН) [3, 4]. Таким образом, вместо того чтобы рассматривать кардиоренальный синдром и кардиометаболические заболевания как отдельные процессы, становится все более очевидным, что необходимо рассматривать их пересечения как более обширную концепцию CaReMe (CaReMe).

Определение кардиоренального метаболического синдрома поможет выявить лиц с высоким риском заболеваемости и смертности и иницировать профилактические стратегии до повреждения органов-мишеней. Кроме того, единое определение CaReMe-синдрома будет способствовать лучшему взаимодействию между научными организациями и общественностью, что позволит улучшить прогностические исходы.

В результате обширного обсуждения и научного подкрепления в данной статье было сформулировано определение кардиоренального метаболического синдрома, рекомендованное к дальнейшему применению. Кардиоренальный метаболический синдром – системное заболевание, характеризующееся патофизиологическими взаимодействиями между метаболическими факторами риска, ХБП и сердечно-сосудистой патологией, приводящими к полиорганной дисфункции и высокой частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. К группе кардиоренального метаболического синдрома относят как лиц с риском сердечно-сосудистых заболеваний из-за наличия метаболических факторов риска, ХБП или их обоих, так и лиц с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые потенциально связаны с метаболическими факторами риска/ХБП или осложняют их. На повышенную вероятность развития синдрома и его неблагоприятных последствий дополнительно влияют неблагоприятные социальные детерминанты здоровья.

### Стадийность

Кардиоренальный метаболический синдром – прогрессирующее состояние, которое начинается в раннем возрасте с биологических, социальных и экологических воздействий или воздействий, приводящих к накоплению избыточной и дисфункциональной жировой ткани [5, 6], с развитием в последующем воспаления, окислительного стресса и резистентности к инсулину. Избыточная и дисфункциональная жировая ткань часто приводит к формированию метаболических факторов риска (например, артериальной гипертензии (АГ), гипертриглицеридемии, метаболическому синдрому, СД 2 типа) и ХБП [7]. Со временем эти заболевания могут приводить к развитию субклинического коронарного атеросклероза в виде кальцификации коронарных артерий, субклинических нарушений структуры и функции миокарда, а также прогрессирующему снижению функции почек, что предрасполагает к высокому риску клинических сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности, инвалидизации и смерти. Поэтому важно определить объем профилактических мероприятий на ранних стадиях развития синдрома, когда клинические проявления отсутствуют.

Концепция стадирования CaReMe-синдрома отражает его прогрессирующую патофизиологию, важность раннего выявления изменений, связанных с ним, для поддержки мер по профилактике и подчеркивает поэтапное увеличение абсолютного риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанного с более поздними стадиями, при которых усиленная терапия будет приводить к наибольшей конечной клинической пользе. Выделяют четыре стадии кардиоренального метаболического синдрома (рис. 1).

**Нулевая стадия** – отсутствие факторов риска кардиоренального метаболического синдрома при нормальном индексе массы тела (ИМТ) и окружности талии, нормогликемии, нормотензии, нормальном липидном

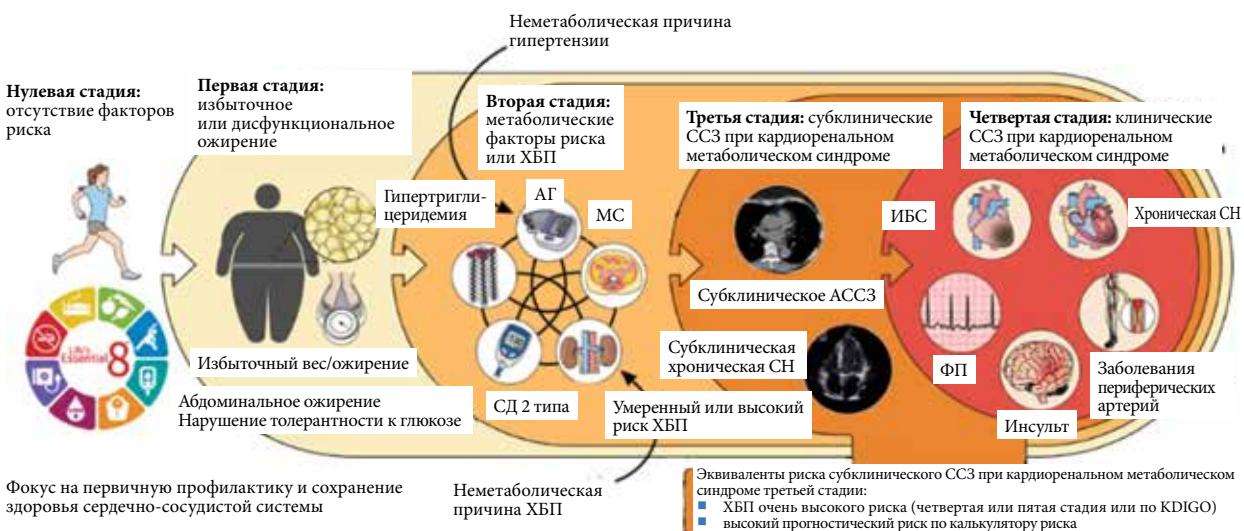


Рис. 1. Стадии кардиоренального метаболического синдрома





профиле и отсутствии признаков ХБП или субклинических/клинических сердечно-сосудистых заболеваний.

**Первая стадия** – наличие избыточного веса/ожирения, абдоминального ожирения или дисфункции жировой ткани и других метаболических факторов риска или ХБП, таких как ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (или  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> у азиатов), окружность талии  $\geq 88/102$  см у женщин/мужчин (или  $\geq 80/90$  см у женщин/мужчин азиатского происхождения), уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 100$ – $124$  мг/дл (5,55–6,88 ммоль/л) или гликированного гемоглобина (HbA1c) – от 5,7 до 6,4%.

К лицам с первой стадией также относят женщин с гестационным диабетом в анамнезе, которые находятся в зоне риска развития диабета и должны наблюдаться на предмет возникновения нарушения толерантности к глюкозе после беременности [8].

**Вторая стадия** – наличие метаболических факторов риска, таких как гипертриглицеридемия  $\geq 135$  мг/дл (1,526 ммоль/л), артериальная гипертензия первой и второй стадий, метаболический синдром, сахарный диабет, ХБП умеренного и высокого риска или то и другое вместе.

**Третья стадия** – субклинические сердечно-сосудистые заболевания и ХБП, субклиническое атеросклеротическое заболевание сердца или субклиническая СН в сочетании с избыточным/дисфункциональным ожирением, другими метаболическими факторами риска или ХБП.

Субклиническое атеросклеротическое заболевание сердца диагностируется по коронарному кальцинозу (субклинический атеросклероз – по результатам коронарографии/КТ-ангиографии). Субклиническая сердечная недостаточность определяется по повышенным уровням сердечных биомаркеров (NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл, высокочувствительный тропонин T  $\geq 14$  нг/л для женщин и  $\geq 22$  нг/л для мужчин, высокочувствительный тропонин I  $\geq 10$  нг/л для женщин и  $\geq 12$  нг/л для мужчин) или по эхокардиографическим параметрам, комбинация двух параметров указывает на самый высокий риск развития СН. Выделяют следующие эквиваленты риска субклинических сердечно-сосудистых заболеваний:

- ✓ ХБП очень высокого риска (ХБП четвертой или пятой стадии или очень высокий риск по классификации KDIGO);
- ✓ высокий прогнозируемый десятилетний риск сердечно-сосудистых заболеваний.

**Четвертая стадия** – клинические сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, инсульт, заболевание периферических артерий, фибрилляция предсердий (ФП)) на фоне избыточного/дисфункционального ожирения, других факторов риска кардио-ренального метаболического синдрома или ХБП. В зависимости от отсутствия/наличия почечной недостаточности выделяют две подстадии – 4а и 4б.

### Факторы, повышающие риск

Помимо патофизиологических процессов, обуславливающих стадирование кардиоренального метабо-

лического синдрома, существуют дополнительные факторы, которые увеличивают вероятность его прогрессирования:

- 1) хронические воспалительные состояния (например, псориаз, ревматоидный артрит, волчанка, ВИЧ/СПИД);
- 2) принадлежность к определенной демографической группе (например, лица южноазиатского происхождения, более низкого социально-экономического статуса);
- 3) высокая нагрузка неблагоприятных социальных детерминант здоровья;
- 4) расстройства психического здоровья (например, депрессия и тревога);
- 5) нарушения сна (например, синдром обструктивного апноэ во сне);
- 6) гендерные факторы риска (кроме гестационного диабета первой стадии):
  - ✓ преждевременная менопауза в анамнезе (возраст < 40 лет);
  - ✓ неблагоприятные исходы беременности в анамнезе (например, гипертонические нарушения беременности, преждевременные роды, малый гестационный возраст);
  - ✓ синдром поликистозных яичников;
  - ✓ эректильная дисфункция;
- 7) повышение уровня С-реактивного белка ( $\geq 2,0$  мг/л);
- 8) семейный анамнез почечной недостаточности, семейный анамнез диабета.

### Скрининг

Особое внимание уделяется выявлению лиц на доклинической фазе с целью ранней профилактики и предотвращения прогрессирования кардиоренального метаболического синдрома, возникновения клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности. Скрининговые программы должны быть высокоточными, легко воспроизводимыми и доступными на любом уровне оказания медицинской помощи. Важно также, чтобы результаты скрининга напрямую влияли на дальнейшую тактику профилактики и лечения.

В рамках CaReMe-концепции проводят скрининг биологических факторов, а также социальных детерминант здоровья. Биологические факторы включают в себя скрининг метаболических факторов риска и оценку функции почек, а также мероприятия, направленные на выявление субклинического атеросклероза и дисфункции сердца. Скрининг на социальные детерминанты здоровья предусматривает установление ограничений на пути к здоровому образу жизни, самообслуживанию, доступу к медицинской помощи, а также к профилактике и лечению клинически значимых заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания развиваются от зачатия до позднего взросления, а воздействие факторов риска начинается еще до зачатия. Внутриутробное материнское ожирение и гипертензия влияют на кардиометаболические факторы риска у ребенка посредством геномного импринтинга. Наличие факторов риска в юности также связано с ранними сердечно-



сосудистыми нарушениями, которые часто проявляются уже в зрелом возрасте. Тем не менее существуют противоречивые рекомендации крупных профессиональных сообществ относительно целесообразности скрининга факторов риска в юности. Именно поэтому мероприятия скрининга подразделяют на две группы: для лиц моложе 21 года и для лиц старше этого возраста (табл. 1). Различные подходы к скринингу для каждой группы пациентов способствуют более раннему и лучшему выявлению доклинических признаков кардиоренального метаболического синдрома.

Особое внимание уделяется скринингу социальных детерминант здоровья. Экономические, социальные, экологические и психосоциальные факторы, влияющие на состояние здоровья на протяжении всей жизни, играют важную роль в кардиоренальном метаболическом здоровье. Кроме того, неблагоприятные социальные детерминанты напрямую влияют на сердечно-сосудистое здоровье, на уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. В США хорошо развит скрининг социальных детерминант здоровья, оценивающий различные области (табл. 2).

### Прогнозирование риска

Предотвращению сердечно-сосудистых событий будет способствовать разработка нового алгоритма прогнозирования риска возникновения кардиоренального метаболического синдрома [9].

С учетом роста заболеваемости и смертности, связанных с ССЗ и ХБП, первым шагом является создание и оценка моделей прогнозирования риска, способных количественно определить абсолютный риск развития любого сердечно-сосудистого события и его составных частей (атеросклеротических заболеваний сердца и СН).

Действующие руководства рекомендуют использовать многопараметрические уравнения прогнозирования риска для предотвращения как атеросклеротических болезней сердца, так и сердечной недостаточности. В совместных рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) и Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology – ACC) 2019 г. по первичной профилактике ССЗ предусмотрен класс рекомендаций 1, уровень доказательности B-NR (нерандомизированное исследование) для расчета десятилетнего риска развития атеросклеротических болезней сердца. В совместные рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации/Американского общества сердечной недостаточности 2022 г. впервые был включен класс рекомендаций 2а, уровень доказательности B-NR для рассмотрения валидированных многопараметрических показателей с целью оценки риска развития СН [10].

Таблица 1. Подходы к скринингу кардиоренального метаболического синдрома

Период	Подходы к скринингу
Ранний период жизни (< 21 года)	Скрининг избыточного веса и ожирения с использованием графиков роста CDC с учетом пола и возраста ежегодно Оценка АД (более убедительные доказательства/рекомендации для лиц с факторами риска кардиоренального метаболического синдрома): начиная с трех лет, для детей без факторов риска ежегодно, для детей с избыточным весом/ожирением, диабетом, заболеванием почек или структурным заболеванием сердца при каждом посещении врача Скрининг на психическое и поведенческое здоровье, социальные детерминанты для всех детей Рекомендуется анализ липидного профиля натошак: один раз в возрасте от 9 до 11 лет, повторно в возрасте от 17 до 21 года Скрининг следует проводить с двух лет, если семейный анамнез позволяет предположить наличие ранних сердечно-сосудистых заболеваний или значимой первичной гиперхолестеринемии Дополнительная оценка уровня глюкозы/ПГТТ/НbA1c, АЛТ начиная с 9–11 лет. Если показатели в норме, для всех детей с ожирением исследование можно повторять каждые два-три года. Если показатели в норме, для детей с избыточной массой тела при наличии дополнительных факторов риска (семейный анамнез заболеваний, связанных с ожирением, повышенные АД или уровень липидов, табакокурение) исследование также можно повторять каждые два-три года
Совершеннолетние (≥ 21 года)	Скрининг социальных детерминант здоровья Измерение ИМТ и окружности талии ежегодно Скрининг признаков метаболического синдрома (повышенное АД, уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина ЛПВП и гипергликемия) ежегодно для пациентов со второй стадией кардиоренального метаболического синдрома, каждые два-три года для пациентов с первой стадией или наличием гестационного сахарного диабета в анамнезе, каждые три – пять лет для пациентов с нулевой стадией кардиоренального метаболического синдрома Скрининг прогрессирующего фиброза печени, связанного с МАЖБП, каждые один-два года для лиц с диабетом, предиабетом или ≥ 2 метаболическими факторами риска с использованием индекса FIB-4 Оценка альбумин-креатининового соотношения, уровня креатинина или цистатина С для точного определения стадии ХБП по KDIGO проводится ежегодно для пациентов со второй стадией кардиоренального метаболического синдрома или более, чаще для лиц с более высоким риском по KDIGO Скрининг коронарного кальция целесообразен у лиц с промежуточным десятилетним риском развития атеросклеротических заболеваний сердца для интенсификации профилактической терапии Скрининг субклинической СН с помощью эхокардиограммы и/или сердечных биомаркеров зависит от возраста/сопутствующих заболеваний/оценки риска, но еще не определен

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний США; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; МАЖБП – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; индекс FIB-4 – Fibrosis 4 Index.



Таблица 2. Средства скрининга социальных детерминант здоровья

Разработчик/название средства скрининга	Оцениваемые области
Health Leads Screening Tool	Основные области – продовольственная небезопасность, нестабильность жилья, потребности в коммунальных услугах, дефицит финансов, транспортные проблемы, подверженность насилию, социально-демографическая информация Дополнительные области – уход за детьми, образование, медицинская грамотность, работа, поведение в отношении здоровья, социальная изоляция и поддержка, поведенческое/психическое здоровье
Centers for Medicare & Medicaid Innovation: Accountable Health Communities HealthRelated Social Needs Screening Tool	Основные области – нестабильность жилья, продовольственная небезопасность, транспортные проблемы, потребности в коммунальной помощи, межличностная безопасность Дополнительные области – финансовое напряжение, работа, поддержка семьи и общества, образование, физическая активность, употребление психоактивных веществ, психическое здоровье, инвалидность
AAFP: the EveryONE Project	Жилье, питание, транспорт, коммунальные услуги, уход за детьми, занятость, образование, финансы, личная безопасность
PRAPARE Implementation and Action Toolkit	Личные характеристики – раса, этническая принадлежность, статус сельскохозяйственного рабочего, языковые предпочтения, статус участника войны Семья и дом – жилищный статус и стабильность, соседство Деньги и ресурсы – образование, работа, страховой статус, доход, материальная обеспеченность, транспортные потребности Социальное и эмоциональное здоровье – социальная интеграция и поддержка, стресс Другое – тюремное заключение в прошлом, безопасность, статус беженца, насилие в семье
OCHIN: Social Determinants of Health Electronic Health Record Tools in Community Health Centers	Отсутствие жилищной безопасности, отсутствие продовольственной безопасности, образование, нехватка финансовых ресурсов, употребление алкоголя, раса, этническая принадлежность, употребление и воздействие табака, депрессия, подверженность насилию, отсутствие физической активности, социальная изоляция, стресс
SEEK PSQ	Экономическая стабильность – продовольственная недостаточность Здоровье и здравоохранение – необходимость датчика дыма, необходимость контактной информации для токсикологического контроля Семейный фон – насилие со стороны родителей, интимного партнера, родительская депрессия, родительский стресс, родительское расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ или алкоголя, употребление табака дома, оружие дома, помощь в уходе за детьми, когда это необходимо
IHELP Screening Tool	Экономическая стабильность – нехватка продовольствия, нестабильность жилья Образование – беспокойство по поводу потребностей в образовании ребенка Здоровье и здравоохранение – опасения по поводу медицинского страхования детей Окружающая среда – опасения по поводу физического состояния жилья Семейный фон – насилие в семье
WE CARE Screening Tool	Экономическая стабильность – нехватка продовольствия, нестабильность жилья, трудности с оплатой счетов, занятость родителей Образование – родительское образование, недостаток ухода за детьми Семейный контекст – насилие в семье со стороны интимного партнера, симптомы депрессии у родителей, расстройства, связанные с употреблением в семье алкоголя или психоактивных веществ

Примечание: AAFP (American Academy of Family Physicians) – Американская академия семейных врачей; Accountable Health Communities HealthRelated Social Needs Screening Tool – инструмент для выявления социальных потребностей, связанных со здоровьем, в подотчетных сообществах здравоохранения; PRAPARE (Protocol for Responding to & Assessing Patients' Assets, Risks & Experiences) – протокол реагирования и оценки активов, рисков и опыта пациентов; Social Determinants of Health Electronic Health Record Tools in Community Health Centers – социальные детерминанты здоровья электронные медицинские карты в местных медицинских центрах; OCHIN (Oregon Community Health Information Network) – Информационная сеть общественного здравоохранения штата Орегон; SEEK PSQ (Safe Environment for Every Kid Parent Screening Questionnaire) – анкета для проверки родителей «Безопасная среда для каждого ребенка»; IHELP (Income, Housing, Education, Literacy and Personal Safety) – доход, жилье, образование, грамотность и личная безопасность; WE CARE, Well Care Child – оценка, общественные ресурсы, пропаганда, направление, образование.

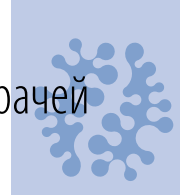
Факторы риска как для атеросклеротических болезней сердца, так и для СН схожие, при наличии нескольких факторов риска абсолютный риск неблагоприятных исходов считается более высоким. Однако необходим единый многопараметрический метод, позволяющий количественно оценить вероятность сердечно-сосудистого события и его составляющих (атеросклеротических заболеваний сердца и СН), который будет точным, обобщающим различные группы населения и хорошо валидированным. Идеальное уравнение прогнозирования риска ССЗ должно быть получено и проверено на выборке, которая в полной мере отражает со-

временную популяцию с ее расовым, этническим, социально-экономическим и географическим разнообразием, включать в себя предикторы кардиоренального метаболического синдрома, случаи атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и СН в качестве исходов, охватывать широкий возрастной диапазон и быть актуально на протяжении всей жизни.

### Акцент на взаимосвязи между здоровьем почек и здоровьем сердечно-сосудистой системы

Здоровье почек неразрывно связано со здоровьем сердечно-сосудистой системы, причем риск разви-





тия ССЗ у лиц с нарушенной функцией почек повышается прямолинейно в зависимости от тяжести нарушения. Поэтому прогнозирование снижения функции почек или почечной недостаточности имеет большое значение для сердечно-сосудистой системы. Кроме того, наличие препаратов, предотвращающих снижение функции почек, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 (НГЛТ-2) и нестероидные антагонисты минералокортикоидов (АМКР), подчеркивает важность стратегий, основанных на оценке риска, в которых приоритет отдается здоровью как почек, так и сердечно-сосудистой системы.

### Подход к профилактике и лечению

Подходы к профилактике и лечению на разных стадиях CaReMe-синдрома были разработаны научно-консультативной группой кардиоренального метаболического здоровья после тщательного анализа литературы и основных клинических рекомендаций. Алгоритмы для нулевой – третьей стадий кардиоренального метаболического синдрома направлены на профилактику событий, связанных с ХБП (рис. 2), для четвертой стадии – на лечение ХБП в контексте факторов синдрома (рис. 3). При этом на всех стадиях междисциплинарная помощь и коррекция социальных детерминант здоровья являются главными отправными точками профилактики и лечения (см. рис. 2 и 3).

Кроме того, предлагается создать междисциплинарную группу по лечению кардиоренального метаболического синдрома, которая совместно с врачами первичного звена будет разрабатывать протоколированные рекомендации по уходу за пациентами с двумя и более совместно протекающими заболеваниями в рамках CaReMe-синдрома для поддержания целостного подхода к обеспечению качественного и своевременного доступа к лечению. Междисциплинарная команда будет поддерживаться координатором, а также включать представителей первичной медицинской помощи, кардиологов, нефрологов, эндокринологов, фармации и сестринского дела, навигаторов по уходу, социальных работников или работников здравоохранения на уровне общества.

Определены потенциальные пороговые значения для направления пациента на консультацию к узкому специалисту:

- нефрологу – при повышенном риске по KDIGO: стадии 3a (A3, особенно если нет реакции на ингибиторы АПФ/БРА), 3b (A2/A3), 4 и 5;
- эндокринологу – при СД с плохим гликемическим контролем (HbA1c > 9%) или микрососудистых заболеваниях и/или повреждениях органов-мишеней;
- кардиологу – при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, можно рассмотреть необходимость консультации при наличии субклинического ССЗ

высокого риска, например заметно повышенный показатель коронарного кальция ( $\geq 300$  у взрослых не пожилого возраста (мужчины < 65 лет или женщины < 75 лет) и/или множественные факторы риска кардиоренального метаболического синдрома или уровень коронарного кальция  $\geq 1000$ ) или сочетание повышенного уровня сердечного биомаркера и наличие отклонений по данным эхокардиографии.

### Нулевая стадия: отсутствие факторов

Целью ухода за пациентами на нулевой стадии кардиоренального метаболического синдрома является поддержание нормальных антропометрических показателей, нормогликемии, нормотензии и нормального липидного профиля для минимизации риска развития ХБП или ССЗ. Концепция АНА Life's Essential 8 представляет собой основу для достижения, поддержания и наблюдения за состоянием сердечно-сосудистого здоровья населения. Среди всех показателей сердечно-сосудистого здоровья профилактика ожирения является основным направлением первичной профилактики кардиоренального метаболического синдрома в связи с его ролью в развитии СД 2 типа, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии. Продвижение здорового питания и регулярной физической активности имеет основополагающее значение для предотвращения чрезмерного увеличения веса в детстве [11]. Для поддержания здорового образа жизни и предотвращения формирования факторов риска кардиоренального метаболического синдрома необходимо [12, 13]:

- оптимизировать кардиоренальное метаболическое здоровье матери (даже до беременности), чтобы снизить вероятность развития кардиоренального метаболического синдрома у потомства;
- обеспечивать надлежащее санитарное просвещение;
- осуществлять изменение образа жизни и использовать ресурсы для предотвращения возникновения факторов риска кардиоренального метаболического синдрома у более молодых групп населения.

### Первая стадия: избыточное или дисфункциональное ожирение

На первой стадии кардиоренального метаболического синдрома целью лечения является устранение избыточного или дисфункционального ожирения для предотвращения формирования метаболических факторов риска. Рекомендовано измерять не только ИМТ, но и окружность талии. Наличие абдоминального ожирения (окружность талии  $\geq 88$  см у женщин и  $\geq 102$  см у мужчин,  $\geq 80$  и  $90$  см для азиатского населения соответственно [14]) определяет основную группу для предотвращения ожирения. Независимо от ИМТ нарушение толерантности к глюкозе или предиабет являются основанием для первоочередного проведения мероприятий по изменению образа жизни, снижению массы тела



с привлечением при необходимости междисциплинарной команды. Важно стремиться к снижению массы тела не менее чем на 5%. При этом большее снижение будет приводить к более благоприятным результатам. Фармакотерапия и бариатрическая хирургия являются вспомогательными методами у лиц с ИМТ  $\geq 30$  и  $40 \text{ кг/м}^2$  соответственно и у тех, кто не может достичь целевого снижения веса с помощью модификации образа жизни. При сохраняющемся/прогрессирующем нарушении толерантности к глюкозе, несмотря на модификацию образа жизни, может быть рассмотрен вопрос о применении метформина для предотвращения прогрессирования сахарного диабета.

## Вторая стадия: метаболические факторы риска и заболевания почек

Целью лечения на второй стадии является комплексное устранение метаболических факторов риска и ХБП с целью предотвращения прогрессирования ССЗ до субклинических и клинических форм.

*Метаболический синдром, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия.* Достижение оптимального снижения сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме (МС) обеспечивается изменением образа жизни с последующей фармакотерапией неконтролируемого артериального давления (АД), повышенного уровня глюкозы в крови и липидов. У лиц с промежуточным риском развития атеросклеротических болезней сердца метаболический синдром является дополнительным фактором риска, что обуславливает использование статинов [15].

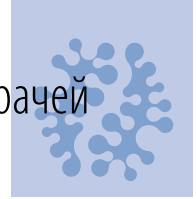
Гипертриглицеридемия повышает риск развития атеросклеротических болезней сердца и часто связана с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. Таким образом, после исключения вторичных причин первой линией терапии является модификация образа жизни. При остаточной гипертриглицеридемии у лиц с промежуточным или более высоким предполагаемым риском атеросклеротических заболеваний сердца рекомендуется терапия статинами для снижения риска и умеренного снижения уровня триглицеридов (10–30%). Лицам с уровнем триглицеридов  $\geq 500 \text{ мг/дл}$  и повышенным риском развития панкреатита рекомендуется терапия фибратами, при этом фенофибрат предпочтителен при совместном приеме со статинами из-за меньшего количества побочных эффектов. Для лиц с уровнем триглицеридов от 135 до 499 мг/дл при наличии диабета и дополнительных факторов риска можно рассматривать возможность назначения икозапента этила для снижения риска возникновения атеросклеротических ССЗ.

Лечение артериальной гипертонии должно проводиться в соответствии с установленными рекомендациями, предусматривающими изменение образа жизни, соблюдение сбалансированной диеты с низким содержанием соли и применение фармакотерапии при необходимости [16]. Целевым уровнем

АД для пациентов с диабетом и без него является уровень  $< 130/80 \text{ мм рт. ст.}$  Ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) должен быть частью схемы лечения гипертензии у больных диабетом с альбуминурией и пациентов с ХБП для дополнительной нефропротекции.

*Сахарный диабет.* Подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа включают изменение образа жизни, достижение целевого уровня HbA1c, АД и холестерина, а также использование препаратов, снижающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая сахароснижающие, гиполипидемические препараты и антиагреганты [17]. Рекомендовано достижение целевых значений: HbA1c  $< 7\%$  для небеременных взрослых без значительной гипогликемии, АД  $< 130/80 \text{ мм рт. ст.}$  Поскольку у большинства лиц с диабетом отмечается промежуточный риск возникновения АССЗ, показана терапия статинами средней и высокой интенсивности с возможностью добавления эзетимиба для лиц с высоким прогнозируемым риском таковых с целью снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на  $\geq 50\%$ . Ингибитор НГЛТ-2 или агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) показаны для снижения риска ССЗ у лиц с высоким прогнозируемым риском или отдельными сопутствующими заболеваниями. Ингибиторы НГЛТ-2 предпочтительны для пациентов с ХБП с учетом их нефропротективного эффекта, а также с учетом влияния на показатели госпитализации по поводу СН и развитие серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18]. Агонисты рецепторов ГПП-1 предпочтительны при ожирении второй степени и выше (ИМТ  $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), уровне HbA1c  $\geq 9\%$  или проведении терапии высокими дозами инсулина, учитывая их влияние на вес, резистентность к инсулину и снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ). Использование метформина с ингибитором НГЛТ-2 или агонистом рецепторов ГПП-1 целесообразно у пациентов с уровнем HbA1c  $\geq 7,5\%$  для достижения целевых показателей гликемии с минимальными побочными эффектами и ввиду большей доступности.

*Хроническая болезнь почек.* Устранение основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний остается главной задачей для пациентов с хронической болезнью почек. При артериальной гипертензии, особенно на фоне протеинурии, которая признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (особенно при СН), препаратами первой линии являются ингибиторы АПФ/БРА. Терапия ингибиторами НГЛТ-2 должна проводиться для всех пациентов с ХБП (с умеренным или повышенным риском по KDIGO) независимо от статуса диабета для нефропротекции, снижения частоты госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти [18]. Она



Первая – третья стадии: пациент с кардиоренальным метаболическим синдромом и риском возникновения ССЗ

Укрепление сердечно-сосудистого здоровья с акцентом на систему Life's Essential 8: лучше питаться, быть более активным, отказ от табака, здоровый сон, контроль веса, уровня холестерина, уровня глюкозы в крови и артериального давления  
Систематический скрининг на социальные детерминанты здоровья с использованием валидированных методов, включение в команду медицинских работников и координаторов по уходу, использование существующих ресурсов и программ сообщества

### Первая стадия: избыточная или дисфункциональная жировая ткань

Обсуждение снижения веса с помощью инструментария сообщества «СТОП ожирению»

Можно рассмотреть возможность поддержки снижения веса с помощью интегрированной команды для содействия изменению образа жизни, поиска вариантов снижения веса (лекарства от ожирения, метаболическая хирургия, диетолог, фармацевтика, психическое здоровье, работник здравоохранения/менеджер по уходу за больными):

- интенсивное вмешательство в образ жизни;
- фармакотерапия (при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> без сопутствующей патологии);
- бариатрическая хирургия (при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> без сопутствующей патологии)

Если стойкое/ прогрессирующее нарушение толерантности к глюкозе, несмотря на модификацию образа жизни, рассмотреть возможность назначения терапии метформином

Междисциплинарная помощь – включение координатора в междисциплинарную команду по кардиоренальному метаболическому синдрому, направление пациентов с высоким риском кардиоренального метаболического синдрома к узким специалистам

### Вторая стадия: установленные факторы риска кардиоренального метаболического синдрома

Наличие метаболического синдрома требует интенсивного вмешательства в образ жизни, направленного на многофакторный контроль риска. Фармакотерапия для комплексного контроля остаточных неконтролируемых компонентов метаболического синдрома

#### Гипертриглицеридемия:

- модификация образа жизни
- терапия статинами в максимальных дозах при промежуточном или высоком риске атеросклеротических заболеваний сердца
- при уровне триглицеридов  $\geq 500$  мг/дл назначаются фибраты
- при уровне триглицеридов 135–499 мг/дл в сочетании с диабетом и дополнительными факторами риска следует рассмотреть терапию эйкозапентаеновой кислотой

#### Гипертензия:

- модификация образа жизни
- следование установленным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии для достижения АД  $< 130/80$  мм рт. ст.
- у лиц с диабетом и альбуминурией следует отдать предпочтение ингибиторам АПФ/БРА
- у лиц с ХБП предпочтительны ингибиторы АПФ/БРА

#### ХБП от умеренного до высокого риска<sup>1</sup>:

- при альбуминурии (альбумин-креатининовое соотношение в моче  $> 30$  мг/г) показаны ингибиторы АПФ, БРА
- при ХБП (с или без диабета) показан ингибитор НГЛТ-2
- при диабетической нефропатии с сохраняющейся альбуминурией (альбумин-креатининовое соотношение в моче  $> 30$  мг/г) на фоне терапии ингибиторами АПФ/БРА рекомендован финренон<sup>4</sup> (может использоваться с ингибитором НГЛТ-2)

#### Диабет:

- модификация образа жизни
- терапия статинами в средних или высоких дозах
- эзетимиб для лиц с высоким риском

Коморбидный подход к сахароснижающей терапии:

- при ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> рекомендован агонист рецепторов ГПП-1
- при уровне HbA1c  $\geq 9,0\%$  или терапии высокими дозами инсулина назначают агонист рецепторов ГПП-1
- при ХБП показан ингибитор НГЛТ-2<sup>2</sup>

Рассмотрение совместного использования метформина:

- при уровне HbA1c  $\geq 7,5\%$  или терапии инсулином показано совместное использование метформина<sup>3</sup> и кардиопротективных сахароснижающих средств
- при уровне HbA1c  $< 7,5\%$  применяют кардиопротективные сахароснижающие препараты без инициации терапии метформином<sup>3</sup> (продолжить терапию метформином, если уже проводится)

### Третья стадия: субклинические ССЗ при кардиоренальном метаболическом синдроме

Субклинический атеросклероз:

- при уровне коронарного кальция  $> 0$  предпочтительно использование статинов при промежуточном риске
- при уровне коронарного кальция  $> 100$  предпочтительно использование аспирина при низком риске кровотечений, а также рассмотрение приема других агентов для снижения риска атеросклеротических заболеваний сердца (ингибиторы PCSK9, агонисты рецепторов ГПП-1, икозапент этил), основанного на профиле кардиоренального метаболического синдрома

Субклиническая СН:

- при ФВ  $< 40\%$  назначают ингибиторы АПФ, БРА,  $\beta$ -блокаторы
- при диабете показаны ингибиторы НГЛТ-2<sup>2</sup>

Эквиваленты сердечно-сосудистого риска:

- ХБП очень высокого риска<sup>1</sup>
- высокий прогностический риск ССЗ по результатам калькулятора риска

<sup>1</sup> По «тепловой карте» KDIGO.

<sup>2</sup> Терапия ингибиторами НГЛТ-2 безопасно может быть инициирована у лиц с СКФ  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>3</sup> Метформин также может быть применен у лиц с СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>4</sup> Финренон может быть добавлен к ингибиторам НГЛТ-2 при СКФ  $> 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и уровне калия  $< 5$  ммоль/л.

Примечание: СТОП – стратегии преодоления и профилактики.

Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с кардиоренальным метаболическим синдромом первой – третьей стадий





может быть безопасно инициирована у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У лиц с диабетической нефропатией и протеинурией, принимающих ингибиторы АПФ/БРА, можно рассмотреть возможность назначения финренона для уменьшения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий [19]. Вероятно, финренон можно начинать принимать на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 у пациентов с рСКФ  $> 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и уровнем калия  $< 5$  ммоль/л, хотя окончательные данные об одновременном применении этих препаратов еще не получены. Для лечения гиперлипидемии ХБП является фактором риска, обуславливающим назначение статинов пациентам с промежуточным риском. Терапию статинами и эзетимибом можно рассматривать как средство снижения риска первичного серьезного атеросклеротического события у лиц с ХБП, особенно у не находящихся на диализе [20, 21].

**Третья стадия: субклинические сердечно-сосудистые заболевания и эквиваленты риска кардиоренального метаболического синдрома**

Целью лечения третьей стадии кардиоренального метаболического синдрома является усиление профилактических мер у пациентов с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП очень высокого риска или высоким прогнозируемым риском сердечно-сосудистых заболеваний для предотвращения прогрессирования клинических ССЗ и почечной недостаточности.

**Субклинические атеросклеротические заболевания сердца.** Наличие субклинического атеросклероза связано с повышенным риском в общей популяции [22] и среди лиц с различными факторами риска возникновения CaReMe-синдрома, включая ХБП [23, 24] и СД [25], что должно обуславливать назначение статинов в высоких дозах. Наличие и высокий уровень коронарного кальция (как абсолютный балл  $\geq 100$ , так и повышенный перцентиль выявления молодых пациентов с атеросклерозом) могут быть показанием для назначения помимо статинов еще аспирина, ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), икозапента этила при гипертриглицеридемии, антигипертензивных препаратов и агонистов рецепторов ГПП-1 в разных подгруппах пациентов с кардиоренальным метаболическим синдромом [26]. В рекомендациях ACC/ANA 2018 г. указывается на необходимость рассмотреть возможность терапии статинами для всех пациентов с диабетом в возрасте от 40 до 75 лет, даже при наличии нулевого показателя коронарного кальция [27]. **Субклиническая сердечная недостаточность.** В соответствии с действующими рекомендациями по сердечной недостаточности субклиническая СН определяется как наличие аномальной структуры или сердечной функции при визуализации сердца или повышение сердечных биомаркеров (NT-proBNP, высокочувствительного сердечного

тропонина или их обоих). Субклиническая СН связана с повышенным абсолютным риском ее прогрессирования до клинической формы [28]. В дополнение к контролю сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний лицам с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка рекомендуется лечение ингибиторами АПФ/БРА и  $\beta$ -блокаторами для замедления прогрессирования СН. Использование ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа снижает вероятность госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти [29].

**Эквиваленты риска кардиоренального метаболического синдрома.** Лица с очень высоким риском возникновения ХБП, согласно KDIGO, или высоким прогнозируемым риском развития ССЗ также относятся к популяции с третьей стадией кардиоренального метаболического синдрома. Пороговое значение высокого риска предстоит определить после разработки новых алгоритмов прогнозирования. В связи с высоким абсолютным риском ССЗ в данной подгруппе также должна проводиться усиленная профилактическая терапия в отсутствие противопоказаний. При этом конкретное лечение должно назначаться с учетом профилей риска ССЗ. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа, высоким прогнозируемым риском или несколькими неконтролируемыми факторами риска CaReMe-синдрома может быть рассмотрена возможность применения комбинированной терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 для большего снижения абсолютного риска развития ССЗ.

**Четвертая стадия: сердечно-сосудистые заболевания при кардиоренальном метаболическом синдроме с или без почечной недостаточности**

На четвертой стадии кардиоренального метаболического синдрома проводятся оптимизация лечения и вторичная профилактика у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими метаболическими факторами, ХБП или ими обоими. Всем лицам с АССЗ показано применение аспирина или ингибиторов P2Y<sub>12</sub> в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами с рассмотрением возможности назначения дополнительных препаратов, снижающих уровень ЛПНП, таких как эзетимиб и ингибитор PCSK9, в зависимости от наличия высокого риска атеросклеротических заболеваний сердца и пороговых значений ЛПНП. Препараты не из группы статинов, снижающие уровень ЛПНП, такие как ингибитор PCSK9, бемпедоевая кислота и инклизиран, могут быть рассмотрены как альтернатива при непереносимости первых. Медикаментозная терапия также показана всем пациентам с СН, при этом акцент делается на четыре основных класса препаратов:  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы НГЛТ-2 для лиц с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ).



Четвертая стадия: пациент с кардиоренальным метаболическим синдромом с существующими ССЗ

Укрепление сердечно-сосудистого здоровья с акцентом на систему Life's Essential 8: лучше питаться, быть более активным, отказ от табака, здоровый сон, контроль веса, уровня холестерина, уровня глюкозы в крови и артериального давления  
Систематический скрининг на социальные детерминанты здоровья с использованием валидированных методов, включение в команду медицинских работников и координаторов по уходу, использование существующих ресурсов и программ сообщества  
Междисциплинарная помощь – включение координатора в междисциплинарную команду по кардиоренальному метаболическому синдрому, направление пациентов с высоким риском кардиоренального метаболического синдрома к узким специалистам

СН: медикаментозная терапия по рекомендациям для всех пациентов

Атеросклеротические заболевания сердца: аспирин и высокие дозы статинов для всех пациентов, обсуждение добавления эзетимиба или ингибиторов PCSK9 на основании уровня/целевого ЛПНП или наличия атеросклеротического заболевания сердца высокого риска

### Лечение избыточной или дисфункциональной жировой ткани

Обсуждение снижения веса с помощью инструментария сообщества «СТОП ожирению»  
Поддержка снижения веса с помощью интегрированной команды для содействия изменению образа жизни, поиска вариантов снижения веса (лекарства от ожирения, метаболическая хирургия, диетолог, фармацевтика, психическое здоровье, работник здравоохранения/менеджер по уходу за больными):

- интенсивное вмешательство в образ жизни
- фармакотерапия<sup>3</sup> (при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> без сопутствующей патологии)
- бариатрическая хирургия (при ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>)

Если стойкое/прогрессирующее нарушение толерантности к глюкозе, несмотря на модификацию образа жизни, рассмотреть возможность назначения терапии метформинном

### Лечение других рисков кардиоренального метаболического синдрома

Наличие метаболического синдрома требует интенсивного вмешательства в образ жизни, направленного на многофакторный контроль риска

Фармакотерапия для комплексного контроля остаточных неконтролируемых компонентов метаболического синдрома

#### Гипертриглицеридемия:

- максимизация изменения образа жизни и терапия статинами в максимальных дозах при промежуточном или высоком риске атеросклеротических заболеваний сердца
- при уровне триглицеридов  $\geq 500$  мг/дл показаны фибраты
- рассмотреть терапию эйкозапентаеновой кислотой при уровне триглицеридов 135–499 мг/дл у пациентов с диабетом и дополнительными факторами риска

#### Гипертензия:

- модификация образа жизни
- следование установленным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии для достижения АД  $< 130/80$  мм рт. ст.
- для лиц с диабетом или ХБП предпочтение отдается ингибиторам АПФ/БРА, добавление стероидных минералокортикоидов при резистентной гипертензии
- отказ от блокаторов кальциевых каналов при СНнФВ
- у афроамериканцев с СНнФВ предпочтительны гидралазин + изосорбида динитрат после четырех основных медикаментозных назначений по рекомендациям

#### ХБП:

- при альбуминурии (альбумин-креатининовое соотношение в моче  $> 30$  мг/г) назначают ингибитор АПФ, БРА
- при СНнФВ предпочтительны АРНИ
- при ХБП (с или без диабета) показан ингибитор НГЛТ-2<sup>1</sup>
- при диабетической нефропатии с сохраняющейся альбуминурией (альбумин-креатининовое соотношение в моче  $> 30$  мг/г) на фоне терапии ингибиторами АПФ/БРА показан финренон<sup>2</sup> (может использоваться в сочетании с ингибитором НГЛТ-2)

#### Диабет:

- модификация образа жизни
- совместное использование метформина и кардиопротективных сахароснижающих средств при уровне HbA1c  $\geq 7,5\%$

#### При атеросклеротических заболеваниях сердца:

- для снижения MACE рекомендован любой ингибитор НГЛТ-2<sup>1</sup> или агонист рецепторов ГПП-1
  - для снижения риска госпитализаций, связанных с СН, показан ингибитор НГЛТ-2<sup>1</sup>
- Терапия агонистом рецепторов ГПП-1/ ингибитором НГЛТ-2<sup>1</sup> на основании:
- ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> – агонист рецепторов ГПП-1
  - уровень HbA1c  $\geq 9,0\%$  или терапии высокими дозами инсулина – агонист рецепторов ГПП-1
  - ХБП – ингибитор НГЛТ-2<sup>1</sup>
  - сопутствующая СН – ингибитор НГЛТ-2<sup>1</sup>

#### При СН:

- для снижения риска госпитализации, связанной с СН и сердечно-сосудистой смертью, показан ингибитор НГЛТ-2<sup>1</sup>
  - избегать назначения тиазолидиндионов, ингибиторов ДПП-4
- Ингибиторы НГЛТ-2<sup>1</sup> для всех пациентов с СН с добавлением:
- при ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> – агониста рецепторов ГПП-1
  - уровне HbA1c  $\geq 9\%$  или терапии высокими дозами инсулина – агониста рецепторов ГПП-1
  - диабете с мультиморбидностью – агониста рецепторов ГПП-1
  - альбуминурии – финрена<sup>2</sup>

Множественные сопутствующие заболевания в условиях диабета и ССЗ – рассмотреть совместное назначение ингибитора НГЛТ-2<sup>1</sup> и агониста рецептора ГПП-1

<sup>1</sup> Терапия ингибиторами НГЛТ-2 может быть безопасно инициирована у лиц с СКФ  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Финренон может быть добавлен к ингибиторам НГЛТ-2 при СКФ  $> 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и уровне калия  $< 5$  ммоль/л.

<sup>3</sup> Ожидаются полные результаты исследования SELECT (влияние семаглутида на болезни сердца и инсульт у пациентов с избыточной массой тела или ожирением), высокие дозы агониста рецепторов ГПП-1 могут стать терапией первой линии у пациентов с ожирением и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Примечание: СТОП – стратегии преодоления и профилактики.

Рис. 3. Алгоритм лечения пациентов с кардиоренальным метаболическим синдромом четвертой стадии



*Ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания.* У лиц с четвертой стадией кардиоренального метаболического синдрома необходимо не реже одного раза в год измерять ИМТ и окружность талии. При наличии ожирения и абдоминального ожирения снижение веса является первоочередной задачей. Умеренное снижение массы тела (5–10%) направлено на улучшение контроля метаболических факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также на улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов с СН [30]. Усиленное снижение веса (> 10%) нацелено на потенциальное улучшение сердечно-сосудистых исходов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [31, 32]. Прежде всего следует уделять внимание модификации образа жизни, включающей изменение пищевого поведения, умеренное ограничение потребляемых калорий и регулярную физическую активность. Снижение веса должно поддерживаться многопрофильной командой с использованием дополнительных подходов фармакотерапии (при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>) и метаболической хирургии (при ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>) для дальнейшего снижения веса и кардиометаболического риска.

Среди фармакотерапевтических средств приоритетными должны быть инкретины – агонисты рецепторов ГПП-1, ГПП-1/глюкозозависимого инсулинотропного полипептида/глюкагона, поскольку они способствуют снижению массы тела и улучшают контроль метаболических факторов риска. Кроме того, первые данные клинического исследования SELECT свидетельствуют о том, что высокие дозы агонистов рецепторов ГПП-1 снижают частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением и ССЗ.

Наличие МС и гипертриглицеридемии должно послужить основанием дальнейшего усиления модификации образа жизни. Выраженная гипертриглицеридемия ( $\geq 500$  мг/дл) является показанием для терапии фибратами (фенофибратом в сочетании со статинами). При умеренной гипертриглицеридемии (135–499 мг/дл) следует рассмотреть возможность применения икозапента этила. При АГ целевой уровень АД составляет < 130/80 мм рт. ст. при модификации образа жизни и фармакотерапии. У лиц с хронической болезнью почек или диабетом и резистентной артериальной гипертензией особые фармакологические рекомендации включают применение ингибиторов АПФ/БРА и АМКР. У темнокожих пациентов с СНнФВ при стойкой неконтролируемой артериальной гипертензии после использования четырех основных классов терапии приоритетными должны быть гидралазин/изосорбид.

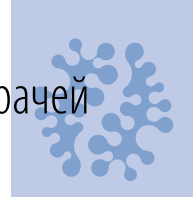
*Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.* У пациентов с СД и ССЗ основополагающее значение имеют модификация образа жизни, контроль факторов риска с помощью препаратов по мере необходимости, а также более интенсив-

ные гиполипидемическая и сахароснижающая терапии. Многие пациенты с СД и АССЗ относятся к группе очень высокого риска. Для них при уровне ЛПНП  $\geq 70$  мг/дл (1,810 ммоль/л) на фоне максимально переносимой терапии статинами может быть рассмотрено назначение терапии эзетимибом, ингибитором PCSK9 или другим препаратом для усиленного снижения показателя [15, 33]. Пациентам с диабетом и АССЗ показан ингибитор НГЛТ-2 или агонист рецепторов ГПП-1 для снижения риска МАСЕ и сердечно-сосудистой смерти. При этом использование ингибитора НГЛТ-2 рекомендовано лицам с ХБП или сопутствующей СН, а агониста рецепторов ГПП-1 – лицам с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, уровнем HbA1c  $\geq 9\%$  или получающим высокие дозы инсулина [17]. Показания к совместному применению обоих классов препаратов пока не определены, но могут быть рассмотрены для лиц с высоким риском развития атеросклеротических ССЗ или с атеросклеротическим заболеванием сердца и комбинацией вышеупомянутых сопутствующих заболеваний. Согласно современным рекомендациям, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и тиазолидиндионы противопоказаны при СН и должны быть отменены. Использование метформина в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, особенно ингибиторами НГЛТ-2, позволяет достичь целевой гликемии с минимальными побочными эффектами и рекомендуется пациентам с уровнем HbA1c > 7,5% или получающим инсулин, лицам с рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и без нестабильной или декомпенсированной СН.

*Хроническая болезнь почек и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.* У пациентов с сопутствующим атеросклеротическим ССЗ и ХБП проводится терапия статинами в средних и высоких дозах [34]. Препараты, которые сохраняют функцию почек и снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ингибиторы НГЛТ-2, должны быть назначены вне зависимости от статуса диабета [35]. При недостижении индивидуальных целевых показателей глюкозы в крови при применении метформина и ингибитора НГЛТ-2 или непереносимости этих препаратов рекомендован прием агониста рецепторов ГПП-1 длительного действия [18]. Можно рассматривать возможность применения финренона для снижения неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий у лиц с диабетом и ХБП, которые уже получают максимально переносимые дозы ингибитора ренин-ангиотензиновой системы [19] с или без ингибитора НГЛТ-2.

*Хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность.* Учитывая ограниченные выборки пациентов, включенных в ранее проведенные исследования, основные рекомендации по СН содержат менее подробные данные о терапии, особенно ингибиторами РААС, при сочетании СН с ХБП четвертой и пятой стадий, диализом и трансплантацией.





Ингибиторы НГЛТ-2 показаны всем пациентам с ХБП и СН независимо от фракции выброса (ФВ), статуса диабета и исходного альбумин-креатининового соотношения в моче [36, 37]. Инициация терапии возможна при рСКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и может продолжаться до момента проведения заместительной почечной терапии. При СНнФВ ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) предпочтительнее ингибиторов АПФ/БРА с обсуждением возможности снижения дозы препарата (24/26 мг два раза в день) при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Применение АРНИ также связано с более медленным снижением функции почек и меньшим числом неблагоприятных почечных событий, что обеспечивает дополнительные преимущества в контроле АД при разных показателях СКФ [38–40]. Ингибиторы АПФ/БРА можно продолжать принимать пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СНнФВ при частом контроле уровня калия. Титрация дозы может осуществляться в соответствии с рекомендациями KDIGO с тщательным мониторингом уремических симптомов и учетом сроков и необходимости заместительной почечной терапии [34]. Использование таких препаратов, как АРНИ/ингибиторы АПФ/БРА и АМКР, может быть ограничено наличием ХБП из-за опасения ухудшения функции почек и гиперкалиемии [41]. Одновременное применение препаратов, связывающих калий, и ингибиторов НГЛТ-2 или АРНИ может быть ассоциировано с более низкой частотой гиперкалиемии и, следовательно, может быть рассмотрено для оптимизации терапии. Колебания уровня креатинина на фоне использования диуретической терапии в значительной степени обусловлены ожидаемыми и предполагаемыми изменениями гломерулярной гемодинамики, поэтому не должны служить поводом для немедленного ее прекращения [42].

**Фибрилляция предсердий.** Некоторые факторы риска кардиоренального метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию, ожирение, ХБП и дислипидемию [43], связаны с большей вероятностью развития и тяжестью ФП, поэтому рекомендован комплексный контроль факторов риска у таких пациентов [33]. Кроме того, факторы риска кардиоренального метаболического синдрома при СД и артериальной гипертензии повышают риск инсульта при фибрилляции предсердий, что обуславливает использование антикоагулянтов в целях профилактики. При наличии показаний к антикоагулянтной терапии последние рекомендации поддерживают использование двойных пероральных антикоагулянтов или варфарина у пациентов с кардиоренальным метаболическим синдромом, включая лиц с тяжелым ожирением или ХБП. Однако при прогрессировании заболевания почек требуется коррекция дозы прямых пероральных антикоагулянтов. Для улучшения течения ФП рекомендованы снижение веса, регулярная физическая активность и улучшение кардиореспираторной работоспособности. Лечение синдрома обструктивного апноэ сна, который тесно связан

В рамках кардиоренального метаболического синдрома возможны как его прогрессирование, так и регресс. Наиболее надежно это достигается путем целенаправленного снижения веса и существенного изменения образа жизни, что ассоциируется с уменьшением объема жировой ткани и улучшением толерантности к глюкозе (первая стадия), ремиссией диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и метаболического синдрома, а также с улучшением функции почек (вторая стадия) и обращением вспять неблагоприятного ремоделирования сердца (третья стадия)

с ожирением, может помочь снизить тяжесть фибрилляции предсердий [43].

**Почечная недостаточность.** Риск сердечно-сосудистых заболеваний непропорционально повышен у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на поддерживающем диализе, при этом в данной популяции СН и атеросклеротические ССЗ представляют два основных фенотипа [44]. Несмотря на ограниченное количество высококачественных данных, позволяющих определить оптимальные методы лечения СН и атеросклеротических ССЗ при почечной недостаточности, некоторые виды терапии продемонстрировали положительный эффект, особенно в отношении исходов, связанных с СН. Большое внимание следует уделить частым сеансам диализа для снижения гипертрофии левого желудочка/индекса массы левого желудочка и госпитализаций по поводу СН, а также для улучшения качества жизни [45–47]. При использовании таких классов лекарств, как β-адреноблокаторы или ингибиторы АПФ, необходимо учитывать их диализируемость и синхронизацию с циклом диализа [48]. Роль рутинного начала приема статинов у находящихся на диализе без известного атеросклеротического ССЗ ограничена, однако продолжение их приема, начатого до диализа, вполне обоснованно [35]. И наконец, учитывая высокий уровень легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности, характерный для почечной недостаточности и процесса заместительной почечной терапии, рекомендуется ранний мультидисциплинарный подход с привлечением ведущих специалистов по СН [49].

### Регресс стадий

В рамках кардиоренального метаболического синдрома возможны как его прогрессирование, так и регресс. Наиболее надежно это достигается путем



целенаправленного снижения веса и существенного изменения образа жизни, что ассоциируется с уменьшением объема жировой ткани и улучшением толерантности к глюкозе (первая стадия) [50, 51], ремиссией диабета [50], артериальной гипертензии [52], гиперлипидемии [51] и метаболического синдрома, а также с улучшением функции почек (вторая стадия) [53] и обращением вспять неблагоприятного ремоделирования сердца (третья стадия) [54]. Поэтому рекомендуется уделять особое внимание способам улучшения состояния здоровья лиц, находящихся на более поздних стадиях кардиоренального метаболического синдрома.

## Пробелы в исследованиях

Кардиоренальный метаболический синдром является распространенным, смертельно опасным и излечимым. Однако многочисленные пробелы в знаниях обуславливают необходимость проведения целенаправленных исследований в ключевых областях. В отношении развития концепции CaReMe существует неполное представление о половых различиях, генетических основах и применении генетического тестирования, механизмах развития дисфункции сосудов, миокарда и почек, а также о факторах риска на уровне окружающей среды и общества. Механизмы, связывающие факторы риска кардиоренального метаболического синдрома с ССЗ и ХБП как по отдельности, так

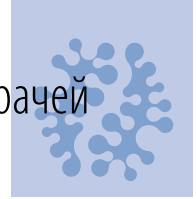
и в совокупности, также остаются неясными. Стратегии применения комбинированной терапии, а также научно обоснованные подходы к ее началу, мониторингу (например, частота контроля альбумин-креатининового соотношения и цели по его снижению) и поддержанию имеют важное значение и представляют собой области будущих исследований.

## Заключение

Кардиоренальное метаболическое здоровье отражает сложную связь между метаболическими факторами риска, ХБП и сердечно-сосудистой системой. «Плохое» кардиоренальное метаболическое здоровье имеет серьезные последствия для неблагоприятных клинических исходов, особенно сердечно-сосудистой заболеваемости и преждевременной смерти. Тем не менее существует все больше методов лечения и стратегий здравоохранения, которые имеют большой потенциал для улучшения результатов лечения пациентов с кардиоренальным метаболическим синдромом. Разработка четкого определения и стадирования синдрома, совершенствование алгоритмов прогнозирования риска, а также разъяснение подходов к профилактике и лечению ССЗ у пациентов с кардиоренальным метаболическим синдромом обеспечат основу для улучшения кардиоренального метаболического здоровья населения и связанных с ним исходов. 🌐

## Литература

1. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A., et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (16): e840–e878.
2. Koenen M., Hill M.A., Cohen P., Sowers J.R. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ. Res*. 2021; 128 (7): 951–968.
3. Palsson R., Patel U.D. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2014; 21 (3): 273–280.
4. Khayyat-Kholghi M., Oparil S., Davis B.R., et al. Worsening kidney function is the major mechanism of heart failure in hypertension: the ALLHAT study. *JACC Heart Fail*. 2021; 9 (2): 100–111.
5. Larque E., Labayen I., Flodmark C.E., et al. From conception to infancy – early risk factors for childhood obesity. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019; 15 (8): 456–478.
6. Brown C.L., Halvorson E.E., Cohen G.M., et al. Addressing childhood obesity: opportunities for prevention. *Pediatr. Clin. North Am*. 2015; 62 (5): 1241–1261.
7. Longo M., Zatterale F., Naderi J., et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20 (9): 2358.
8. Diaz-Santana M.V., O'Brien K.M., Park Y.M., et al. Persistence of risk for type 2 diabetes after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2022; 45 (4): 864–870.
9. Khan S.S., Coresh J., Pencina M.J., et al. Novel prediction equations for absolute risk assessment of total cardiovascular disease incorporating cardiovascular-kidney-metabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148 (24): 1982–2004.
10. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022; 145 (18): e895–e1032.
11. Brown T., Moore T.H., Hooper L., et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 7 (7): CD001871.
12. Leddy M.A., Power M.L., Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev. Obstet. Gynecol*. 2008; 1 (4): 170–178.
13. Hemmingsson E. Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Curr. Obes. Rep*. 2018; 7 (2): 204–209.



14. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112 (17): 2735–2752.
15. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019; 140 (11): e596–e646.
16. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2018; 138 (17): e426–e483.
17. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S158–S190.
18. Rangaswami J., Bhalla V., de Boer I.H., et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142 (17): e265–e286.
19. Agarwal R., Filippatos G., Pitt B., et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur. Heart J*. 2022; 43 (6): 474–484.
20. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9784): 2181–2192.
21. Sarnak M.J., Bloom R., Muntner P., et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD. *Am. J. Kidney Dis*. 2015; 65 (3): 354–366.
22. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W., et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010; 303 (16): 1610–1616.
23. Jung C.Y., Yun H.R., Park J.T., et al. Association of coronary artery calcium with adverse cardiovascular outcomes and death in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2023; 38 (3): 712–721.
24. Matsushita K., Sang Y., Ballew S.H., et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2015; 26 (2): 439–447.
25. Malik S., Zhao Y., Budoff M., et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (12): 1332–1340.
26. Cainzos-Achirica M., Miedema M.D., McEvoy J.W., et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA study (multi-ethnic study of atherosclerosis). *Circulation*. 2020; 141 (19): 1541–1553.
27. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019; 139 (25): e1082–e1143.
28. Jia X., Al Rifai M., Ndumele C.E., et al. Reclassification of pre-heart failure stages using cardiac biomarkers: the ARIC study. *JACC Heart Fail*. 2023; 11 (4): 440–450.
29. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F., et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021; 6 (2): 148–158.
30. McDowell K., Petrie M.C., Raihan N.A., Logue J. Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review. *Obes. Rev*. 2018; 19 (19): 1189–1204.
31. Hoskuldottir G., Sattar N., Miftaraj M., et al. Potential effects of bariatric surgery on the incidence of heart failure and atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity and on mortality in patients with preexisting heart failure: a nationwide, matched, observational cohort study. *J. Am. Heart Assoc*. 2021; 10 (7): e019323.
32. Doumouras A.G., Wong J.A., Paterson J.M., et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease: a population-based retrospective cohort study. *Circulation*. 2021; 143 (15): 1468–1480.
33. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (34): 3227–3337.
34. Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K., et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013; 3: 5–14.
35. De Boer I.H., Khunti K., Sadusky T., et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022; 45 (12): 3075–3090.
36. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022; 400 (10365): 1788–1801.





37. Vaduganathan M., Docherty K.F., Claggett B.L., et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022; 400 (10354): 757–767.
38. Zhang H., Huang T., Shen W., et al. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *ESC Heart Fail*. 2020; 7 (6): 3841–3850.
39. Feng Y., Yin Y., Deng R., Li H. Renal safety and efficacy of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020; 45 (6): 1235–1243.
40. Gjyriqi G., York M., Abuazzam F., et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor use and blood pressure lowering in patients with heart failure with reduced ejection fraction across the spectrum of kidney function: an analysis of the Veterans Administrative Health System. *J. Card. Fail.* 2023; 29 (3): 258–268.
41. Beldhuis I.E., Lam C.S.P., Testani J.M., et al. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease. *Circulation*. 2022; 145 (9): 693–712.
42. Lo K.B., Rangaswami J. Mechanistic insights in cardiorenal syndrome. *NEJM Evidence*. 2022; 1: EVIDra2200053.
43. Chung M.K., Eckhardt L.L., Chen L.Y., et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141 (16): e750–e772.
44. US Renal Data System. 2022 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. 2023 // <https://adr.usrds.org/2022>.
45. FHN Trial Group, Chertow G.M., Levin N.W., et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (24): 2287–2300.
46. Perl J., Brown E.A., Chan C.T., et al. Home dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023; 103 (5): 842–858.
47. Sarnak M.J., Auguste B.L., Brown E., et al. Cardiovascular effects of home dialysis therapies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 146 (11): e146–e164.
48. Bansal N., Artinian N.T., Bakris G., et al. Hypertension in patients treated with in-center maintenance hemodialysis: current evidence and future opportunities: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2023; 80 (6): e112–e122.
49. Rangaswami J., McCullough P.A. Heart failure in end-stage kidney disease: pathophysiology, diagnosis, and therapeutic strategies. *Semin. Nephrol.* 2018; 38 (6): 600–617.
50. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C., et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018; 391 (10120): 541–551.
51. Purnell J.Q., Kahn S.E., Albers J.J., et al. Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (3): 977–982.
52. Blumenthal J.A., Sherwood A., Gullette E.C., et al. Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (13): 1947–1958.
53. Tirosh A., Golan R., Harman-Boehm I. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36 (8): 2225–2232.
54. Sorimachi H., Obokata M., Omote K., et al. Long-term changes in cardiac structure and function following bariatric surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 80 (16): 1501–1512.

## Cardiorenal Metabolic Health

E.N. Dudinskaya, MD, PhD

*Russian Gerontology Research and Clinical Centre of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Ekaterina N. Dudinskaya, [Dudinskaya\\_en@rgnkc.ru](mailto:Dudinskaya_en@rgnkc.ru)

*Until recently, the issues of the connection between the ‘heart – kidney’ axis and the metabolic syndrome were not covered in detail. Cardiorenal, cardiometabolic and metabolic syndromes stood apart from each other. However, the high incidence of morbidity and mortality, in particular from cardiovascular causes, raises many questions, the answers to which have not been fully found.*

*Cardiorenal metabolic health reflects the interaction of metabolic risk factors, chronic kidney disease and the cardiovascular system and has an absolute impact on morbidity and mortality.*

*Due to the ‘poor’ cardiorenal metabolic health, especially among people with unfavorable social determinants (living conditions), there is a need to understand the term ‘cardiorenal metabolic syndrome’, to determine its stages, as well as to discuss the possibilities of prevention and treatment at each stage. It is also crucial to pay attention to the social determinants of health in care delivery models and reduce the separation of care by way of simplifying approaches to the interdisciplinary patient-centered model.*

**Keywords:** *cardiorenal metabolic health, cardiorenal metabolic syndrome, chronic kidney disease, metabolic syndrome, obesity, social determinants of health*

# ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

14-16 февраля  
2024 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, конференция несет в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.  
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ  
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО QR-КОДУ**



Реклама

## Темы и направления конференции

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и других специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общеврачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



<sup>1</sup> Казанский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Первый  
Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение

Ф.В. Валеева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Ю.У. Шарипова, к.м.н.<sup>1</sup>, Г.Р. Газизова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Н.А. Петунина, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Юлия Урановна Шарипова, juliacha75@yandex.ru

Для цитирования: Валеева Ф.В., Шарипова Ю.У., Газизова Г.Р., Петунина Н.А. Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (52): 30–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-52-30-39

*Диагностика и наблюдение пациентов с гинекомастией часто вызывают затруднение, так как патология может быть истинной и ложной, физиологической и патологической. Патологическая гинекомастия может встречаться при эндокринных, генетических, системных заболеваниях, онкологических процессах. Кроме того, нередко она становится следствием медикаментозного воздействия. В статье рассмотрены причины, патогенез, классификация, этапы диагностики, а также методы лечения гинекомастии, представлен алгоритм наблюдения за данной группой пациентов исходя из результатов последних исследований и анализа клинических рекомендаций.*

**Ключевые слова:** гинекомастия, тестостерон, эстрогены, гипогонадизм

Согласно данным клинических рекомендаций экспертов Европейской академии андрологии (European Academy of Andrology – EAA), в 2019 г. отмечался рост числа выявленных случаев гинекомастии от 32 до 65% в зависимости от возраста пациентов и критериев ее определения [1, 2]. Гинекомастия – доброкачественное разрастание железистой ткани молочной железы у мужчин. Процесс может быть физиологическим и патологическим, односторонним, но чаще двусторонним [3, 4]. Односторонняя гинекомастия (увеличение только одной молочной железы) может быть первым этапом развития двусторонней гинекомастии при эндокринных нарушениях. При этой форме заболевания прежде всего необходимо проявить онконастороженность.

Истинную гинекомастию следует отличать от ложной (липомастии), которая возникает вследствие избыточного отложения жира и пролиферации жировой ткани, при этом пролиферация железистой ткани отсутствует [5].

В таблице 1 представлены классификация и причины гинекомастии, основанные на рекомендациях EAA 2019 г. [2].

## Физиологическая гинекомастия

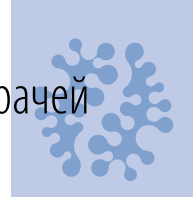
Физиологическая гинекомастия развивается вследствие транзиторных эндокринных влияний, которые не являются патологическими. В настоящее время

выделяют три типа физиологической гинекомастии: гинекомастия новорожденных, пубертатная и старческого возраста.

Гинекомастия встречается у 65–90% новорожденных и связана с проникновением через плаценту материнских эстрогенов, прогестерона и маммотропных пептидов. Через несколько недель после рождения гиперплазия молочных желез бесследно проходит, что совпадает с выведением материнских гормонов из кровотока ребенка [6]. В период мини-пубертата новорожденных временно активируется гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, что нарушает баланс между концентрациями эстрогена и андрогенов, поэтому гинекомастия может сохраняться в первые месяцы жизни, однако в течение первого года жизни она регрессирует спонтанно [7–10].

Одной из актуальных проблем является пубертатная гинекомастия, распространенность которой составляет от 22 до 69% [11–13]. В подростковом возрасте появление избыточной ткани грудных желез связано с резкими колебаниями андроген-эстрогенного соотношения из-за становления гипоталамо-гипофизарной системы [17]. Следует отметить, что пубертатная гинекомастия представляет очень большую психологическую проблему для подростков, поэтому важны своевременная диагностика, наблюдение и врачебные рекомендации. Спонтанный регресс пубертатной гинекомастии можно ожидать через шесть месяцев после ее манифестации [1, 13].





Однако в некоторых случаях она может сохраняться в течение одного-двух лет [11, 15].

Распространенность гинекомастии у мужчин зрелого и старческого возраста может варьироваться от 36 до 57% [3, 16]. Самыми частыми причинами данной гинекомастии являются системные заболевания, медикаментозное лечение, ожирение и эндокринопатии [3, 4, 16, 17]. В связи с высокой распространенностью бессимптомной гинекомастии среди пожилых мужчин поднимается вопрос о том, следует ли считать ее патологической или частью нормального процесса старения. Вероятно, многие случаи бессимптомной гинекомастии у пожилых мужчин обусловлены возрастным нормогонадотропным гипогонадизмом – снижением биодоступного тестостерона, усиленной ароматизацией андрогенов в субареолярной жировой ткани, что приводит к относительно высокой локальной концентрации эстрогенов [18–20]. При выявлении причин гинекомастии, своевременно начатом лечении процесс может регрессировать. Однако вероятность спонтанной регрессии снижается, если персистенция превышает один год и развивается фиброз с гиалинизацией. Согласно данным X.F. Yu и соавт., рак молочной железы у мужчин встречается редко – 1% от всех случаев рака молочной железы [21]. Наличие гинекомастии не увеличивает риск развития рака молочной железы [21–23]. Факторами риска развития рака у мужчин являются синдром Клайнфельтера, облучение грудной клетки в анамнезе, семейный анамнез рака молочной железы (наличие мутации в гене BRCA2) [24–26].

### Патологическая гинекомастия

Причины развития патологической гинекомастии разнообразны. К эндокринным причинам гинекомастии относят недостаточность андрогенов, гиперпродукцию эстрогенов и пролактина, гипотиреоз и тиреотоксикоз, дефицит кортизола [27–29]. На первом месте стоит дефицит андрогенов и/или избыток эстрогенов. Ткань молочной железы содержит рецепторы как к эстрогенам, так и к андрогенам [30–32]. Андрогены подавляют рост и дифференцировку молочной железы, эстрогены стимулируют ее пролиферацию. Хотя концентрация циркулирующих эстрогенов у взрослых мужчин сравнима с уровнем эстрогенов у взрослых женщин во время ранней фолликулярной фазы, развитие груди у мужчин не происходит. Гинекомастия также может возникать при нарушении соотношения андрогенов и эстрогенов: относительном дефиците андрогенов или относительном избытке эстрогенов [33]. Кроме того, важны генетические полиморфизмы чувствительности рецепторов к эстрогенам, прогестерону, активность ароматазы, 5- $\alpha$ -редуктазы, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также длина андрогенового рецептора (увеличение числа CAG-повторов), патологические изменения которых могут приводить к гинекомастии [34, 35]. Следует отметить, что наличие метаболического синдрома,

Таблица 1. Классификация гинекомастии

Тип гинекомастии	Подтип/причина
Физиологическая и идиопатическая	Гинекомастия новорожденных Пубертатная гинекомастия Гинекомастия старческого возраста
Патологическая	Лекарственная гинекомастия Дефицит тестостерона первичный (гипергонадотропный гипогонадизм) Дефицит тестостерона вторичный (гипогонадотропный гипогонадизм) Заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз) Новообразования <ul style="list-style-type: none"> <li>■ яичек: герминогенные опухоли (секретирующие формы), опухоли клеток Лейдига или Сертоли</li> <li>■ надпочечников: опухоли, секретирующие андрогены (андростеромы, адренокортикальный рак) или эстрогены (эстромы надпочечников)</li> <li>■ эктопическая секреция ХГЧ при злокачественных опухолях бронхов, печени, тестикул, хориона</li> </ul> Патология печени Почечные заболевания Ферментативные дефекты выработки тестостерона Синдромы нечувствительности к андрогенам Овотестикулярное нарушение формирования пола Синдром избытка ароматазы

ожирения, гиперинсулинемии, алкоголизма локально может повышать активность ароматазы, переводя тестостерон в эстрадиол, и приводить к гиперплазии молочных желез [36]. Гинекомастия может быть обусловлена увеличением выработки эстрогенов в тестикулах и надпочечниках, периферической конверсией андрогенов в эстрогены или введением эстрогенов извне [37]. Известно, что эстрогены повышают концентрацию ГСПГ, что еще больше снижает концентрацию свободного тестостерона. Чувствительность ткани молочной железы к эстрогенам у мужчин с гинекомастией может быть повышена. Причиной гинекомастии могут стать такие состояния, как голодание и значительная потеря веса, поскольку они способны вызывать вторичный дефицит тестостерона. При голодании и сокращении энергетической активности происходит снижение активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [38–40]. Тяжелые хронические заболевания также могут привести к развитию гинекомастии.

Синдром избытка ароматазы – редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное избыточной экспрессией гена CYP19A1. Данный ген кодирует ароматазу P-450, превращая андростендион и тестостерон в эстрон (E1) и эстрадиол (E2). Избыток активности ароматазы приводит к гиперэстрогемии, вызывая у лиц мужского пола препубертатную гинекомастию, высокорослость в детстве и низкий конечный рост. В более старшем возрасте у мужчин может развиваться парциальный гипогонадотропный гипогонадизм [41].

При гипергонадотропном гипогонадизме отмечается снижение или полное отсутствие андрогенсекретирующей функции яичек. Снижение уровней тестос-



стерона и ингибина В при первичном гипогонадизме по механизму отрицательной обратной связи обуславливает повышение выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом. Повышенные концентрации ЛГ способствуют активации ароматазы, как следствие, нарушается соотношение эстрогенов и андрогенов [2, 5]. Причинами гипергонадотропного гипогонадизма могут быть синдром Клайнфельтера, орхит, травма, опухоли яичек, химио-/лучевая терапия, ферментативные дефекты выработки тестостерона и нарушение формирования пола 46, XY (46, XY disorders of sexual development, DSD).

Гипогонадотропный гипогонадизм возникает на фоне отсутствия либо снижения частоты или амплитуды секреции гонадотропинов. Выработка тестостерона сокращается из-за снижения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), ЛГ или их обоих, что уменьшает ингибирующее воздействие андрогенов на ткань молочной железы.

Причины вторичного дефицита тестостерона включают изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Кальмана), гипопитуитаризм, обусловленный дефектом гена PROP1 и проявляющийся изменением размеров гипофиза, аденому гипофиза, включая гиперпролактинемию, облучение головы. При злоупотреблении опиоидами возникают центральный гипогонадизм и дефицит тестостерона [42]. При гиперпролактинемии у мужчин снижается секреция ГнРГ, что приводит к вторичному гипогонадизму и развитию гинекомастии [5, 43]. Повышение уровня пролактина наблюдается при аденомах гипофиза и поражении сельлярной области вследствие нарушения гипоталамо-гипофизарного дофаминергического пути, пустого турецкого седла, гипотиреоза, при заболеваниях почек вследствие снижения клиренса пролактина, применении лекарственных препаратов, например антидепрессантов, и хроническом стрессе [44–46].

У мужчин с хроническими заболеваниями почек и терминальной стадией почечной недостаточности также имеет место дефицит тестостерона. Гипогонадизм, связанный с уремией, носит многофакторный характер, диализ не улучшает его течение, однако дефицит тестостерона нормализуется после трансплантации почки [47, 48]. Снижение почечного клиренса при почечной недостаточности нарушает механизм деградации пептидных гормонов, изменение функции гипофиза приводит к гиперпролактинемии, которая усугубляется приемом препаратов, например метоклопрамида и метилдопы [49]. Гонадотропины и пролактин накапливаются в крови и оказывают патологическое влияние на яички и ткань молочной железы, вызывая гинекомастию [50, 51].

Развитие синдрома Кеннеди ассоциировано с увеличением числа повторов CAG в гене рецептора андрогена, что приводит к снижению чувствительности рецептора (X-сцепленная спинальная и бульбарная мышечная атрофия) [52]. Заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и возникает у мужчин. В норме число копий CAG составляет 9–36,

тогда как при синдроме Кеннеди число tandemных повторов достигает 38–72 [52–54]. Неврологическая симптоматика в виде мышечной слабости и атрофии при болезни Кеннеди обусловлена прогрессирующей дегенерацией двигательных ядер XII, X, IX, V пар черепных нервов и двигательных нейронов спинного мозга вследствие формирования патологических внутриядерных включений [55, 56]. При классическом фенотипе наблюдаются клинические признаки гипогонадизма, эректильной дисфункции, возможно бесплодие, а также гинекомастии. При этом уровни тестостерона и ЛГ нормальные или высокие. Нервно-мышечные проблемы возникают в возрасте от 40 до 50 лет после появления синдрома резистентности к андрогенам [57].

Синдром нечувствительности к андрогенам – редкий синдром у мужчин, который характеризуется X-сцепленным рецессивным типом наследования. Наличие генетического дефекта в рецепторе андрогена обуславливает снижение чувствительности к тестостерону [58, 59]. Различают две формы данного заболевания: полную нечувствительность к андрогенам с женским фенотипом (CAIS) и неполную (PAIS), которая была описана разными авторами (синдромы Жильбера, Рейфенштейна, Роузвотера и Лаба). Указанные синдромы следует рассматривать как различные фенотипические варианты неполной формы тестикулярной феминизации (частичной резистентности к андрогенам) [60]. Дети при рождении имеют интерсексуальное телосложение: гипоспадия, крипторхизм [58]. Гинекомастия развивается у большинства пациентов в период полового созревания и не регрессирует спонтанно [34, 61].

Заболевания щитовидной железы также могут стать причиной гинекомастии, в частности таковая встречается у 40% мужчин с тиреотоксикозом [62, 63]. Повышенная концентрация свободных тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) приводит к увеличению выработки ГСПГ и, как следствие, его связыванию с тестостероном. Для поддержания стабильной концентрации свободного тестостерона увеличивается секреция ЛГ, однако это способствует ароматизации андрогенов в эстрогены и нарушению соотношения «эстроген/свободный тестостерон» [5]. При гипотиреозе снижение концентрации тестостерона связано с повышением уровня пролактина в результате усиленной стимуляции тиреотропного гормона (ТТГ), что в конечном итоге приводит к развитию гинекомастии [63].

Опухоли клеток Лейдига – доброкачественные опухоли яичек, выделяющие избыточное количество тестостерона и  $17\beta$ -эстрадиола. Тестостерон дополнительно ароматизируется в жировой ткани в  $E_2$ , который имеет более низкое сродство к ГСПС по сравнению с тестостероном, что обуславливает увеличение соотношения «эстроген/андроген» [64]. Опухоли клеток Сертоли (сертолиомы) почти всегда служат проявлением наследственных синдромов – синдрома Пейца – Егерса или Карни-комплекса [65, 66]. Клинически



опухоли нередко проявляются гинекомастией из-за высокой ароматазной активности.

Опухоли, которые содержат компоненты хорионкарциномы, выделяют хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), который стимулирует клетки Лейдига. Стимуляция клеток Лейдига увеличивает выработку тестостерона и активность ароматазы, вызывая гиперэстрогению [2].

Анаболические андрогенные стероиды (ААС) часто используют спортсмены. Они вводятся в супрафизиологических дозах вместе с препаратами гормона роста, глюкокортикоидами и ХГЧ. Андрогены (например, тестостерон и андростендион), подвергаясь конверсии с образованием эстрадиола, индуцируют гинекомастию [67]. Продолжительное использование в супрафизиологических дозах ААС ассоциируется с возникновением преходящего гипогонадотропного гипогонадизма. Применяющие ААС для профилактики атрофии тестикулярных клеток используют ХГЧ для восстановления гипоталамо-гипофизарной оси и повторного запуска выработки тестостерона, однако это может привести к развитию или усугублению гинекомастии из-за повышенной активности ароматазы [68].

В нескольких исследованиях использование марихуаны приводило к развитию гинекомастии вследствие гиперпролактинемии и гипогонадотропного гипогонадизма [4, 69, 70]. Дополнительным механизмом может быть сходство между химической структурой E2 и каннабиноидов, которые являются основным активным компонентом марихуаны [71].

У мужчин, страдающих хроническими заболеваниями печени, нарушаются механизмы активации и инактивации эстрогенов, что приводит к гиперэстрогемии. Гинекомастия обычно регистрируется у пациентов с циррозом печени [72–74]. Повышенные концентрации ГСПС снижают уровень свободного тестостерона, усиливают его ароматизацию в эстрогены. Ситуацию усугубляют препараты с антиандрогенным действием, применяемые при циррозе печени [74].

Хроническое злоупотребление алкоголем связано с первичным дефицитом тестостерона. Известно, что этанол является токсичным для клеток Лейдига [75], а развитие алкогольной болезни печени еще больше усугубляет гинекомастию [76].

Во время голодания или тяжелой болезни может возникнуть дефицит тестостерона и гонадотропинов, при этом уровень эстрогенов не будет меняться из-за сохранения надпочечниковых андрогенов [40].

Ряд фармакологических препаратов обладают антиандрогенными или проэстрогенными эффектами либо содержат эстрогены [2–5, 77]. К препаратам, прием которых может привести к развитию гинекомастии, относятся антиандрогены (бикалутамид, флутамид, финастерид, дутастерид), спиронолактон, метоклопрамид, антиретровирусные препараты (ингибиторы протеазы – саквинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, лопинавир, ингибиторы обратной транскриптазы – ставудин, زيدовудин, ламивудин),

фенотрин, препараты эстрогенов, кломифена цитрат, преднизолон, H<sub>2</sub>-блокаторы (ранитидин, циметидин), нейролептики (галоперидол, фенотиазины) [5, 45, 78, 79].

Опухоли надпочечников (чаще карциномы) могут выделять эстрогены и надпочечниковые андрогены, последние ароматизируются, приводя к относительной гиперэстрогемии и прогрессированию гинекомастии [80].

Рак предстательной железы является андрогензависимым новообразованием. Если клетка предстательной железы лишается андрогенной стимуляции, она подвергается апоптозу. Поэтому стратегией при раке предстательной железы является подавление активности андрогенов, или андроген-депривационная терапия [81]. В схему лечения входят агонисты GnRH, препараты, которые нарушают выработку или действие андрогенов (антиандрогены), иногда используют двустороннюю орхиэктомию [82]. Как следствие, гинекомастия обычно наблюдается у получающих лечение по поводу рака предстательной железы [83].

### Диагностика

Физикальное обследование пациентов включает измерение окружности талии, расчет индекса массы тела, соотношения окружности талии и окружности бедер, оценку пропорций тела (измерение длины конечностей, верхнего сегмента, размаха рук). Для более корректного отражения композиционного мышечно-жирового состава тела необходима биоимпедансометрия.

Осмотр, визуальная оценка и пальпация молочных желез позволяют установить одно- или двустороннее увеличение, размер, наличие уплотнений, болезненность, состояние лимфатических узлов в соседних зонах, вид сосков и факт выделения из них. Рак молочной железы пальпируется как твердая масса, расположенная за пределами ареолярной области, иногда сопровождающаяся кровотечением из сосков и лимфоаденопатией.

Оценка гинекомастии проводится с помощью шкалы Таннера. Обследование половой системы предполагает оценку полового развития. Для определения объема яичек используется орхидометр Прадера.

С целью дифференциальной диагностики причин, приводящих к гинекомастии у мужчин, и определения тактики лечения необходим ряд гормональных исследований: ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактин (общего/мономерного), α-фетопroteина (АФП), ХГЧ, ТТГ, свободных T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub>, кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата, общего тестостерона, ГСПГ, эстрадиола, расчет свободного тестостерона, анализ показателей функции печени и почек.

В проведенных в 2004 г. исследованиях обнаружена закономерность нарушений гормонального гомеостаза у больных гинекомастией: снижение содержания мелатонина (в 3,2 раза при гинекомастии (p < 0,05)), нарушение циркадного ритма и повышение уровня кортизола, ТТГ (в ряде случаев), свободного T<sub>4</sub> при нормальных значениях свободного T<sub>3</sub>,





пролактин в 1,6 раза при диффузных формах гинекомастии и 1,9 раза при узловых [84].

Истинная гинекомастия и другие патологические изменения молочной железы могут вызывать стрессовое стимулирующее воздействие на кору надпочечников, обуславливая увеличение уровня кортизола в крови больных гинекомастией по сравнению со здоровыми лицами в 1,5 раза [84, 85].

Сниженный уровень тестостерона имеет важное значение для установления этиопатогенеза и тактики лечения гинекомастии у мужчин. Известно, что гиперплазия молочной железы у мужчин возникает при снижении уровня тестостерона менее 2,0 нг/л и прогестерона менее 1,0 нг/л и повышении уровня эстрадиола более 85 пг/л и пролактина до 25 нг/л [86]. Следует учитывать, что для достоверности полученных результатов измерений необходимо использовать методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью. На сегодняшний день это тандемная масс-спектрометрия. Данный метод уникален для определения основного спектра стероидов C21-, C19- и C18-ряда, а также их многочисленных метаболитов [87]. Одним из перспективных методов является измерение уровня свободного тестостерона в слюне. Согласно данным ряда исследований, он достоверно отражает внутриклеточное содержание гормона в тканях организма [88].

У всех пациентов с гинекомастией необходимо выявлять и оценивать степень нарушения углеводного обмена (инсулин натощак, глюкоза плазмы натощак с расчетом индекса инсулинорезистентности, гликированный гемоглобин, при необходимости проведение перорального глюкозотолерантного теста).

При гинекомастии важна диагностика состояний, связанных с дефицитом микро- и макроэлементов, в частности нехватки железа, витаминов группы В, витамина D, приводящих к нарушению работы ферментативной системы, поддерживающей каскад конверсии основного спектра стероидов и их метаболитов в надпочечниках и яичках.

С учетом проведенных в последнее десятилетие исследований, доказавших прямую связь дефицита витамина D с уровнем тестостерона у мужчин, дефицит «солнечного» прогормона может быть одной из причин андрогенной недостаточности. Именно поэтому исследование витамина D (25-гидроксикальциферола) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием является одним из важнейших звеньев диагностики причин гинекомастии у мужчин [89].

Обследование мужчин также должно включать проведение анализов для исключения урогенитальных инфекций, спермограммы, ультразвуковое исследование с доплерографией сосудов органов малого таза, яичек. Кариотипирование, метод исследования числа хромосом, может быть рекомендовано при выявлении задержки полового развития, преждевременного полового развития, гипергонадотропного гипогонадизма, азооспермии и других патологических изменений в спермограмме.

Ультразвуковой метод – один из доступных и недорогих методов исследования молочных желез с чувствительностью до 95,3% и специфичностью до 82,8%. Применяется для повторного динамического контроля. Он не связан с лучевой (радиационной) нагрузкой, не подразумевает введения контрастов и безболезнен. С его помощью можно исследовать не только молочные железы, но и регионарные лимфатические узлы в случае подозрения на малигнизацию.

При диагностике злокачественных объемных образований железы чувствительность ультразвукового исследования повышают спектральная доплерография и цветное картирование кровотока [90].

Показаниями для проведения ультразвукового исследования молочной железы у мужчин являются:

- 1) дифференциальная диагностика образований, уплотнений неясной этиологии, выявленных при пальпации и/или маммографии;
- 2) обследование рентгенологически плотных молочных желез;
- 3) контроль при пункционной биопсии образований молочных желез и окружающих их тканей.

В некоторых случаях ультразвуковое исследование со спектральной доплерографией с помощью измерения максимальной скорости кровотока в сосудах, определения индексов резистентности и пульсативности позволяет провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными образованиями молочной железы [91]. С этой целью возможно применение цветового доплеровского картирования, позволяющего по изменению сосудистого рисунка выявить признаки озлокачествления [92].

Одним из основных инструментальных методов диагностики считается маммография. Приоритетным данный метод исследования делает высокая информативность при дифференциальной диагностике диффузной и ложной гинекомастии.

На маммограммах хорошо видны все структуры молочной железы (подкожный жировой слой, железистая ткань, соединительная ткань, сосуды), поэтому возможно четкое дифференцирование узловых, диффузных, паренхиматозных форм гинекомастии (чувствительность не превышает 56% при специфичности 55%) и ложной гинекомастии [93]. Маммография высокоинформативна при исследовании молочных желез с большим количеством жировой клетчатки (чувствительность метода возрастает до 94,1%).

Следует отметить, что ультразвуковое исследование и маммография – методы взаимодополняющие, а не исключают друг друга, так как их специфичность и чувствительность зависят от плотности железистой ткани, формы и расположения гинекомастии.

Тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет провести цитологическую и гистологическую диагностику патологических образований молочной железы [94]. Пункционная биопсия помогает выявить и провести дифференциальную диагностику различных форм гинекомастии, рака и метастатического поражения молочной железы, определить



рецепторный статус опухоли. Противопоказания к проведению пункции отсутствуют, исследование проводится под ультразвуковым контролем.

Компьютерная томография используется достаточно редко. Ее проведение возможно в исключительных случаях с целью определения степени распространения опухолевого процесса, спаянности с окружающими тканями, а также с целью исключения опухолей, таких как андростерома и эстрома надпочечников, опухолей яичек (лейдигомы), легких, печени и других локализаций, приводящих к развитию гинекомастии.

### Лечение

При физиологической и транзиторной гинекомастии у новорожденных, подростков и в старческом возрасте, не достигающей значительных размеров (не более 3 см в диаметре), специального лечения не требуется и может быть применена выжидательная тактика [95]. Однако у лиц мужского пола, особенно у подростков, гинекомастия может вызывать косметические и психологические проблемы, поэтому решение об оперативном лечении принимается в каждом конкретном случае индивидуально.

При выявлении эндокринной причины гинекомастии требуется лечение основного заболевания: коррекция гормонального фона, снижение веса, удаление опухолей надпочечников, яичек и других локализаций, которое привело к развитию гинеко-

мастии, восполнение дефицита микро- и макроэлементов.

У пациентов с идиопатической гинекомастией применяют селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (тамоксифен, кломифен и др.). Эффект данной группы препаратов возможен при лечении, инициированном до развития фиброзных изменений в железе, и ожидаем в течение двух – четырех месяцев [14]. В случае положительной динамики терапию прекращают.

Хирургическому лечению могут подвергаться любые формы одно- и двусторонней гиперплазии молочных желез, причем удаление железистой ткани должно быть радикальным, так как при неполном иссечении велика вероятность рецидивов [96, 97]. Целью хирургического лечения гинекомастии является восстановление контура мужской груди с минимальным образованием рубцов. Могут быть выбраны различные виды оперативного вмешательства и их комбинации: липосакция (механическая, ультразвуковая, лазерная и вибрационная), резекция молочных желез, подтяжка кожного лоскута. Объем и тип оперативного вмешательства определяются степенью увеличения молочной железы и количеством жировой ткани [98].

### Клиническая оценка

В 2019 г. ЕАА опубликовала рекомендации по оценке и лечению гинекомастии (табл. 2) [2].

Таблица 2. Рекомендации по оценке и лечению гинекомастии

Уровень рекомендаций	Описание
1A	Физикальный осмотр нацелен на выявление признаков недостаточной вирилизации и системных заболеваний При пальпации необходимо дифференцировать истинную гинекомастию от ложной и исключить подозрение на наличие злокачественных новообразований молочной железы Осмотр гениталий для исключения наличия пальпируемой опухоли яичка или его атрофии
1B	История болезни должна включать информацию о начале дебюта гинекомастии, ее продолжительности, половом развитии пациента, об использовании препаратов, способствующих развитию гинекомастии
1C	При появлении гинекомастии у взрослых мужчин следует учитывать наличие основной патологии Назначение тестостерон-заместительной терапии показано только мужчинам с доказанным дефицитом синтеза тестостерона
1E	При необходимости тщательной диагностики ее должен выполнить врач, специализирующийся в этой области При обследовании половых органов необходимо использовать ультразвуковой метод, так как пальпация яичек имеет низкую чувствительность После выявления основной патологии или прекращения приема/злоупотребления веществами, способствующими развитию гинекомастии, показано наблюдение При лечении гинекомастии не рекомендуется использовать селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы или андрогены, которые не подвергаются ароматизации
2E	Для исключения липомастии проводят скрининг рака молочной железы или рака яичка, первичный осмотр может осуществляться врачом общей практики или врачом-диагностом В лабораторную диагностику входит исследование уровня тестостерона, эстрадиола, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактина, ХГЧ, АФП, а также печеночных ферментов и показателей функции почек Визуализация грудных желез может помочь в клиническом обследовании, когда нет четкого представления о текущей ситуации Проведение биопсии показано при подозрении на наличие злокачественного новообразования в молочной железе Хирургическое лечение предпочтительно в тех случаях, когда гинекомастия не поддается длительной медикаментозной терапии или не разрешается самопроизвольно. Степень и тип оперативного вмешательства зависят от увеличения молочной железы и количества жировой ткани

Примечание: 1 – сильные рекомендации; 2 – рекомендации как предложение; А – доказательства высокого качества; В – доказательства умеренного качества; С – доказательства низкого качества; Е – доказательства очень низкого качества.



Согласно указанным рекомендациям, необходимо искать и устранять факторы, способствующие развитию гинекомастии, исключать наличие злокачественных новообразований и осуществлять наблюдение за такими больными. Использование препаратов тестостерона показано, когда доказан дефицит синтеза тестостерона, а хирургическое лечение – когда гинекомастия не поддается длительной медикаментозной терапии или не разрешается самопроизвольно, доставляя психологический дискомфорт.

Таким образом, алгоритм исследования и лечения мужчин с гинекомастией может быть следующим.

Шаг 1. На амбулаторном приеме при обнаружении у пациента гиперплазии молочных желез необходимо провести их пальпацию с целью обнаружения железистой ткани и исключения липомастии. Крайне важным является диагностика рака: при обнаружении плотного образования, распространяющегося за пределы ареолярной области, лимфаденопатии и других признаков озлокачествления процесса необходима срочная консультация маммолога-онколога с проведением биопсии. В ходе физического осмотра акцент делается на признаках недостаточности вирилизации, обнаружении системных заболеваний, установлении фенотипа. Для исключения тумора яичка или атрофии тестикул осматриваются гениталии (пальпация и/или ультразвуковое исследование).

Шаг 2. Важно собрать анамнез о начале появления гинекомастии, ее продолжительности,

сроках полового развития, течении пубертата, приеме лекарственных препаратов, способствующих развитию гинекомастии, исключив при этом злоупотребление анаболическими стероидами.

Шаг 3. При выявлении причины гинекомастии требуется лечение основного заболевания. После устранения факторов, способствующих развитию гинекомастии, приоритетным считается наблюдение за пациентом.

Шаг 4. Лабораторная диагностика гинекомастии проводится по показаниям и не относится к сильной рекомендации. Определяют уровень тестостерона, эстрадиола, эстрогена, андростендиона, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактина, ХГЧ, АФП, аланинаминотрансферазы, креатинина, кариотип, проводят генетический анализ.

Шаг 5. Тестостерон-заместительная терапия назначается только при доказанном дефиците тестостерона. При сильном психологическом дискомфорте следует рассмотреть возможность хирургического лечения.

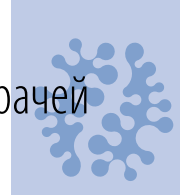
## Заключение

Гинекомастия является распространенным полиэтиологическим заболеванием, требующим мультидисциплинарного подхода с привлечением врачей разных специальностей. Коллегиальное ведение таких пациентов позволит своевременно диагностировать заболевание, выбрать правильную тактику лечения, улучшить прогноз и качество жизни. ☼

## Литература

1. Braunstein G.D. Clinical practice. Gynecomastia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (12): 1229–1237.
2. Kanakis G.A., Nordkap L., Bang A.K., et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology.* 2019; 7 (6): 778–793.
3. Nuttall F.Q. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 48 (2): 338–340.
4. Mieritz M.G., Christiansen P., Jensen M.B., et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176 (5): 555–566. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0643>.
5. Ганзя М.С. Лучевая диагностика гинекомастии у пациентов с онкопатологией различной локализации: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Курск, 2021.
6. Nachtigall C. Progress observations on physiological swelling of the breast in newborn infants. *Monatsschr. Kinderheilkd.* (1902). 1965; 113 (8): 497–498.
7. McKiernan J.F., Hull D. Breast development in the newborn. *Arch. Dis. Child.* 1981; 56 (7): 525–529.
8. Madlon-Kay D.J. 'Witch's milk'. Galactorrhea in the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 1986; 140 (3): 252–253.
9. Jayasinghe Y., Cha R., Horn-Ommen J., et al. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2010; 23 (5): 305–311.
10. Schmidt I.M., Chellakooty M., Haavisto A.-M., et al. Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. *Pediatr. Res.* 2002; 52 (5): 682–686.
11. Nydick M., Bustos J., Dale Jr.J.H., Rawson R.W. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA.* 1961; 178: 449–454.
12. Moore D.C., Schlaepfer L.V., Paunier L., Sizonenko P.C. Hormonal changes during puberty: V. Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58 (3): 492–499.
13. Biro F.M., Lucky A.W., Huster G.A., Morrison J.A. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J. Pediatr.* 1990; 116 (3): 450–455.
14. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Калинченко С.Ю. Гинекомастия. *Эндокринная хирургия.* 2008; 1 (2): 25–27.
15. Lee K.O., Chua D.Y., Cheah J.S. Oestrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1990; 32 (1): 101–105.

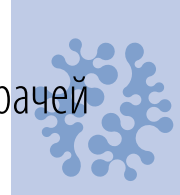




16. Niewoehner C.B., Nuttal F.Q. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am. J. Med.* 1984; 77 (4): 633–638.
17. Georgiadis E., Papandreou L., Evangelopoulou C., et al. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann. Hum. Biol.* 1994; 21 (6): 579–587.
18. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (2): 724–731.
19. Braunstein G.D. Aromatase and gynecomastia. *Endocr. Relat. Cancer.* 1999; 6 (2): 315–324.
20. Labrie F., Luu-The V., Labrie C., et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr. Rev.* 2003; 24 (2): 152–182.
21. Yu X.F., Yang H.J., Yu Y., et al. A prognostic analysis of male breast cancer (MBC) compared with post-menopausal female breast cancer (FBC). *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0136670.
22. Volpe C.M., Raffetto J.D., Collure D.W., et al. Unilateral male breast masses: cancer risk and their evaluation and management. *Am. Surg.* 1999; 65 (3): 250–253.
23. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer. *Lancet.* 2006; 367 (9510): 595–604.
24. Brinton L.A. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011; 100 (6): 814–818.
25. Biesma H.D., Schouten P.C., Lacle M.M., et al. Copy number profiling by array comparative genomic hybridization identifies frequently occurring BRCA2-like male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015; 54 (12): 734–744.
26. Laitman Y., Boker L.K., Lipshitz I., et al. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 150 (3): 631–635.
27. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология. Национальное руководство. М., 2009.
28. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
29. Маммология / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
30. Nichols C.R., Heerema N.A., Palmer C., et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5 (8): 1290–1294.
31. Sasano H., Kimura M., Shizawa S., et al. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 (8): 3063–3067.
32. Kanhai R.C., Hage J.J., van Diest P.J., et al. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24 (1): 74–80.
33. Rochefort H., Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharmacol. Ther.* 1983; 23 (2): 193–216.
34. Hellmann P., Christiansen P., Johannsen T.H., et al. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97 (5): 403–409.
35. Mathur R., Braunstein G.D. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm. Res.* 1997; 48 (3): 95–102.
36. Ismail A.A., Barth J.H. Endocrinology of gynaecomastia. *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38 (Pt. 6): 596–607.
37. Narula H.S., Carlson H.E. Gynaecomastia – pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10 (11): 684–698.
38. Jacobs E.C. Effects of starvation on sex hormones in the male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1948; 8 (3): 227–232.
39. Smith S.R., Chhetri M.K., Johanson A.J., et al. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41 (1): 60–69.
40. Sattin R.W., Roisin A., Kafriksen M.E., et al. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep.* 1984; 99 (5): 504–510.
41. Касьянова Ю.В., Черняк И.Ю., Воронина И.К., Калинин Н.Ю. Клинический случай синдрома избытка ароматазы, связанный с дупликацией 15Q21.2. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66 (2): 79–84.
42. Gudin J.A., Laitman A., Nalamachu S. Opioid related endocrinopathy. *Pain Med.* 2015; 16 (Suppl. 1): S9–15.
43. Ferreira M., Mesquita M., Quaresma M., Andre S. Prolactin receptor expression in gynecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology.* 2008; 53 (1): 56–61.
44. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia – a critical review. *Andrologia.* 2012; 44 (Suppl. 1): 621–626.
45. Grigg J., Worsley R., Thew C., et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl.).* 2017; 234 (22): 3279–3297.
46. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М., 2014.
47. Handelsman D.J., Dong Q. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993; 22 (1): 145–161.



48. Iglesias P., Carrero J.J., Díez J.J. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J. Nephrol.* 2012; 25 (1): 31–42.
49. Hou S.H., Grossman S., Molitch M.E. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1985; 6 (4): 245–249.
50. Харченко В.П. Клиническая маммология. М., 2005.
51. Wan N., Rahman A., Nishiyama A. Esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker (MRB) in hypertension and chronic kidney disease. *J. Hum. Hypertens.* 2021; 35 (2): 148–156.
52. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B., et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991; 352 (6330): 77–79.
53. Amato A.A., Prior T.W., Barohn R.J., et al. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology.* 1993; 43 (4): 791–794.
54. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O., et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 1992; 42 (12): 2300–2302.
55. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М., 2003.
56. Li M., Miwa S., Kobayashi Y., et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 1998; 44 (2): 249–254.
57. Dejager S., Bry-Gauillard H., Bruckert E., et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (8): 3893–3901.
58. Quigley C.A., De Bellis A., Marschke K.B., et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr. Rev.* 1995; 16 (3): 271–321.
59. Gottlieb B., Beitel L.K., Nadarajah A., et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum. Mutat.* 2012; 33 (5): 887–894.
60. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Иванникова Е.В. и др. Клиническое наблюдение синдрома частичной резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна). *Альманах клинической медицины.* 2020; 48 (7): 494–499.
61. Paris F., Gaspari L., Mbou F., et al. Endocrine and molecular investigations in a cohort of 25 adolescent males with prominent/persistent pubertal gynecomastia. *Andrology.* 2016; 4 (2): 263–269.
62. Ashkar F.S., Smoak W.M., Gilson A.J., Miller R. Gynecomastia and mastoplasia in Graves' disease. *Metabolism.* 1970; 19 (11): 946–951.
63. Krassas G.E., Poppe K., Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (5): 702–755.
64. Bercovici J.P., Tater D., Khoury S., et al. Leydig cell tumor with gynecomastia: hormonal effects of an estrogen-producing tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 53 (6): 1291–1296.
65. McGarrity T.J., Kulin H.E., Zaino R.J. Peutz – Jeghers syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (3): 77–79.
66. Bertherat J., Horvath A., Groussin L., et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (6): 2085–2091.
67. Christou M.A., Christou P.A., Markozannes G., et al. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2017; 47 (9): 1869–1883.
68. Лихоносов Н.П. Состояние системы «гипофиз – гонады» у мужчин после использования анаболических андрогенных стероидов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2021.
69. Mendelson J.H., Kuehnle J., Ellingboe J., Babor T.F. Plasma testosterone levels before, during and after chronic marijuana smoking. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291 (20): 1051–1055.
70. Olusi S.O. Hyperprolactinaemia in patients with suspected cannabis-induced gynaecomastia. *Lancet.* 1980; 1 (8162): 255.
71. Harmon J., Aliapoulos M.A. Gynecomastia in marijuana users. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287 (18): 936.
72. Boddi V., Barbaro V., McNieven P., et al. Present and future association between obesity and hypogonadism in Italian males. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2014; 86 (1): 26–32.
73. Cavanaugh J., Niewoehner C.B., Nuttall F.Q. Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (3): 563–565.
74. Maruyama Y., Adachi Y., Aoki N., et al. Mechanism of feminization in male patients with non-alcoholic liver cirrhosis: role of sex hormone-binding globulin. *Gastroenterol. Jpn.* 1991; 26 (4): 435–439.
75. Castilla-García A., Santolaria-Fernández F.J., González-Reimers C.E., et al. Alcohol-induced hypogonadism: reversal after ethanol withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1987; 20 (3): 255–260.
76. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., et al. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J. Androl.* 2013; 15 (2): 221–225.
77. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М., 2008.



78. Acharya S., Fernando J.J.R., Gama R. Gynaecomastia, hyperprolactinaemia and HIV infection. *Ann. Clin. Biochem.* 2005; 42 (Pt. 4): 301–303.
79. Bowman J.D., Kim H., Bustamante J.J. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 2012; 32 (12): 1123–1140.
80. Lafemina J., Brennan M.F. Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. *J. Surg. Oncol.* 2012; 106 (5): 586–594.
81. Черняев В.А. Гормональная терапия рака предстательной железы. *Фарматека.* 2013; 8: 50–54.
82. Ghadjar P., Aebbersold D.M., Albrecht C., et al. Treatment strategies to prevent and reduce gynecomastia and/or breast pain caused by antiandrogen therapy for prostate cancer: statement from the DEGRO working group prostate cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2020; 196 (7): 589–597.
83. Alesini D., Iacovelli R., Palazzo A., et al. Multimodality treatment of gynecomastia in patients receiving antiandrogen therapy for prostate cancer in the era of abiraterone acetate and new antiandrogen molecules. *Oncology.* 2013; 84 (2): 92–99.
84. Черникова Е.Н. Некоторые особенности гормонального гомеостаза у мужчин с гинекомастией и раком грудной железы: дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004.
85. De Kretser D.M. Distribution, frequency and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen and glucocorticoid receptors in human breast cancer. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2007; 151 (27): 145–156.
86. Frantz F.G. Endocrine disorders of the breast // *Williams textbook of endocrinology* / ed. F.G. Frantz, J.D. Wilson. Lansing, 2008. P. 877–900.
87. Гончаров Н.П. Современные методы гормонального анализа. *Проблемы эндокринологии.* 2011; 57 (1): 86–91.
88. Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия.* 2015; 16 (3): 10–16.
89. Trummer C., Pilz S., Schwetz V., et al. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr. Connect.* 2018; 7 (3): R95–R113.
90. Постнова Н.А., Васильев А.Ю., Зыкин Б.И. Эластография сдвиговой волны: возможности дифференциальной диагностики очаговых и диффузных изменений различных органов и тканей. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2011; 2: 29–34.
91. Sohn C., Stolz W., Grischke D. Doppler sonographie Untersuchung von in Mamma tumoren mit Hilfe der Farb Doppler sonographie, der Duplex sonographie und des CW-Doppler. Stuttgart, 2008.
92. Cornelio D.A. Color-coded and spectral Doppler flow in breast carcinomas relationship with the tumor microvasculature. *Rad. Med. Torino.* 2007; 4 (4): 98–110.
93. Юдин А.Л., Сологубова Г.Ф. Маммография у мужчин // *Труды Дальневосточного государственного медицинского университета.* 2011.
94. Автандилов Г.Г., Григорьева С.Г. Гистоплоидометрическая диагностика новообразований молочной железы. Руководство. М.: РМАПО, 2007.
95. Bassler R. Treatment of diseases of a male breast. *Rev. Med. Un. Navarra.* 2008; 78 (34): 1389–1400.
96. Сотников А.А., Байтингер В.Ф. Клиническая анатомия сосково-ареолярного комплекса. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2006; 4: 22–27.
97. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Сагитов Р.Б. и др. Миниинвазивные технологии в лечении доброкачественных опухолей грудных желез. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2009; 2 (25): 29–31.
98. Павлова З.Ш. Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2022.

## Gynecomastia in Men: Causes, Diagnosis, Treatment

F.V. Valeyeva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Yu.U. Sharipova, PhD<sup>1</sup>, G.R. Gazizova, PhD<sup>1</sup>, N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University

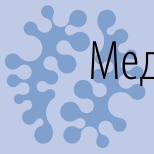
<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuliya U. Sharipova, juliacha75@yandex.ru

*Diagnosis and observation of patients with gynecomastia often causes difficulties among specialists, since gynecomastia can be true and false, physiological and pathological. Pathological gynecomastia can occur with endocrine, genetic, systemic diseases, with oncological processes, and can often be the result of drug exposure. The purpose of this review: to determine the causes, pathogenesis, to present the classification, stages of diagnosis of gynecomastia, to consider methods of treatment and monitoring of this group of patients, based on the results of recent studies and clinical recommendations.*

**Keywords:** gynecomastia, testosterone, estrogens, hypogonadism





# Аспекты заместительной терапии гипотиреоза, влияющие на качество компенсации

*Гипотиреоз – одно из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний. Стандартом лечения гипотиреоза разной этиологии является заместительная терапия левотироксином натрия. При назначении таковой должен осуществляться персонализированный подход, что предусматривает учет факторов, способных оказывать влияние на ее эффективность.*

*В рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» выступила д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России Нина Александровна ПЕТУНИНА с сообщением о современных принципах заместительной терапии и факторах, влияющих на качество компенсации гипотиреоза в процессе лечения.*



**С**вязь между клиническими проявлениями гипотиреоза и отсутствием щитовидной железы была установлена в конце XIX в. В 1891 г. Г. Мюррей в ходе экспериментов обнаружил, что введение экстрактов щитовидной железы улучшало клиническую картину гипотиреоза. В 1915 г. Э.К. Кендалл впервые получил очищенный тироксин, а в 1949 г. группа ученых во главе с Дж. Чалмерсом открыла физиологическую левовращающую форму тирокина. После открытия в 1970 г. Л. Браверманом и К. Стерлингом периферической конверсии тирокина в активную форму – трийодтиронин сформировалась концепция заместительной терапии гипотиреоза. Согласно современным представлениям, гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный гипопункцией щитовидной железы и характеризующийся сниженным

содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Под субклиническим гипотиреозом понимают преимущественно лабораторный синдром – повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови при нормальных уровнях свободного тирокина ( $T_4$ ) и трийодтиронина, при этом выделяют легкий (ТТГ 4–10 мЕд/л) и выраженный (ТТГ более 10 мЕд/л) субклинический гипотиреоз.

На 1000 человек приходится примерно восемь случаев манифестного гипотиреоза, 130 случаев – субклинического гипотиреоза. Гипотиреоз чаще встречается у женщин и лиц старше 65 лет. Самыми частыми причинами развития спонтанного гипотиреоза признаны исход аутоиммунного тиреоидита, хирургическое лечение или абляция щитовидной железы с использованием радиоактивного йода. Важно, что около

10% популяции являются носителями антитиреоидных антител.

На уровень ТТГ влияет целый ряд факторов, таких как пол, раса, уровень потребления йода, а также возраст. Так, у лиц 20–29 лет верхненормативное значение ТТГ составляет 3,5 мЕд/л, у лиц 50–59 лет – 4,5 мЕд/л, старше 80 лет – 7,5 мЕд/л.

Повышенный уровень ТТГ не всегда служит маркером явного субклинического гипотиреоза. Физиологическое преходящее повышение уровня ТТГ может отмечаться в период выздоровления после тяжелого соматического заболевания, не связанного с нарушением функции щитовидной железы, после различных форм тиреоидита (транзиторного гипотиреоза). Увеличенный уровень ТТГ наблюдается после отмены терапии левотироксином у лиц с исходно нормальной функцией щитовидной железы,



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

при дефиците йода, в зимний период. При патологическом ожирении также определяются более высокие значения ТТГ. В некоторых случаях лабораторное повышение уровня ТТГ фиксируется из-за наличия гетерофильных антител или макротиротропинемии (макро-ТТГ). Возрастание значений ТТГ также может быть следствием нелеченой надпочечниковой недостаточности. У лиц пожилого возраста повышение уровня ТТГ может быть обусловлено наличием синдрома эутиреоидной патологии. Это симптомокомплекс, развивающийся при различных критических состояниях и характеризующийся изменением функциональной активности системы «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» в отсутствие каких-либо признаков заболеваний щитовидной железы.

Таким образом, при установлении диагноза «субклинический гипотиреоз», особенно при несоответствии клинической картины результатам исследований, необходимо уточнить анамнез и повторить исследование через два-три месяца или после компенсации соответствующего состояния. Поскольку повышение уровня ТТГ может быть следствием синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, целесообразно проведение генетических исследований.

В 2021 г. были опубликованы клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению гипотиреоза<sup>1</sup>.

Так, на сегодняшний день золотым стандартом заместительной терапии гипотиреоза считается монотерапия левотироксином натрия. Ее целями являются до-

стижение целевого уровня ТТГ, купирование симптомов, ассоциированных с гипотиреозом, обеспечение безопасности лечения, особенно для пациентов пожилого возраста.

Анализ данных свидетельствует, что левотироксин относится к наиболее часто используемым препаратам в реальной клинической практике. Так, с 2008 по 2018 г. данный препарат назначался в 61% случаев при субклиническом гипотиреозе, в 8,4% случаев – при манифестном. При этом 30,5% пациентов получали левотироксин при нормальной функции щитовидной железы при отягощенном анамнезе, например выкидышах, подготовке к проведению репродуктивных технологий и т.д.<sup>2</sup>

Заместительная терапия показана пациентам с манифестным гипотиреозом, беременным или планирующим беременность независимо от степени тяжести заболевания, пациентам с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л. У лиц с показателями ТТГ менее 10 мЕд/л терапию проводят при наличии симптомов или признаков гипотиреоза, зоба, возрасте менее 70 лет, а также при высоком сердечно-сосудистом риске (атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дислипидемия).

В клинических рекомендациях по лечению субклинического гипотиреоза 2021 г. указано, что заместительная терапия левотироксином показана в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в диапазоне 4–10 мЕд/л<sup>1</sup>.

У лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию левотироксином натрия проводят при хорошей переносимости и от-

сутствии данных о декомпенсации указанных заболеваний<sup>1</sup>.

При приеме таблетированных форм левотироксина натрия всасываемость в кишечнике составляет 70–80%. Кроме того, левотироксин натрия отличается высокой биодоступностью.

Всасываемость и биодоступность препарата зависят от приема натощак. Левотироксин натрия следует принимать за 30–40 минут до еды, запивая водой<sup>3</sup>.

Потребность в левотироксине определяется количеством остаточной функционирующей ткани щитовидной железы, массой тела пациента, целевым уровнем ТТГ.

Стратегия ведения пациентов на старте заместительной терапии предполагает два подхода:

- назначение расчетной заместительной дозы 1,6–1,8 мкг/кг массы тела пациентам молодого возраста и в отсутствие длительного периода декомпенсации, с послеоперационным/пострадиационным гипотиреозом;
- ступенчатую титрацию дозы левотироксина со стартовой дозы 12,5–25,0 мкг для пожилых и 25–50 мкг для молодых пациентов.

К факторам, влияющим на биодоступность и дозу левотироксина, относят время приема препарата, беременность, выраженные колебания массы тела, возраст, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прием нутриентов, содержащих металлы, лекарственных препаратов, влияющих на всасывание левотироксина, рН среды. Прием ингибиторов протонной помпы и повышение рН могут снизить биодоступность левотироксина на 40%, а прием витамина С и снижение рН – увеличить его всасываемость<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Российская ассоциация эндокринологов. Гипотиреоз. Клинические рекомендации. М., 2021 // [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/531\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/531_3).

<sup>2</sup> Brito J.P., Ross J.S., El Kawkgi O.M., et al. Levothyroxine use in the United States, 2008–2018. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (10): 1402–1405.

<sup>3</sup> Gottwald-Hostalek U., Uhl W., Wolna P., Kahaly G.J. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; 33 (2): 169–174.

<sup>4</sup> Virili C., Antonelli A., Santaguida M.G., et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (1): 118–136.



## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диabetологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

На биодоступность левотироксина оказывают влияние такие заболевания ЖКТ, как воспалительные заболевания кишечника, атрофический гастрит, целиакия, инфекция *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальная болезнь, непереносимость лактозы, гастропарез, мальабсорбция, в том числе после бариатрической хирургии. К предполагаемым механизмам влияния *H. pylori* на биодоступность левотироксина натрия относят снижение секреции соляной кислоты и гипохлоргидрию. Это приводит к уменьшению абсорбции препарата. Показано, что уровень ТТГ и потребность в левотироксине были значимо выше у пациентов с инфекцией *H. pylori*. Эрадикационная терапия привела к снижению уровня ТТГ и дозы левотироксина. При этом у 21% пациентов на фоне терапии развивался искусственный тиреотоксикоз, что подтверждает роль инфекции *H. pylori* в повышении потребности в левотироксине<sup>5,6</sup>.

На сегодняшний день изучена ассоциация атрофического гастрита с аутоиммунной патологией щитовидной железы. От 13 до 42% лиц с аутоиммунным тиреоидитом являются носителями антипариетальных антител. Кроме того, практически у 40% пациентов с атрофическим гастритом имеет место хронический аутоиммунный тиреоидит. Доказано, что у носителей антипариетальных антител потребность в левотироксине натрия значимо выше. Среди пациентов с положительными антителами к париетальным клеткам потребность в левотироксине оказалась выше у тех, у кого был подтвержден атрофический гастрит<sup>7,8</sup>.

Целиакия – хроническая аутоиммунная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью злаковых культур и глютена с развитием синдрома мальабсорбции. Установлено, что у 1,4% больных аутоиммунным тиреоидитом имела место целиакия по данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Безглютеновая диета позволяет контролировать не только симптомы целиакии, но и потребность в левотироксине.

На биодоступность левотироксина также влияет лактазная недостаточность. Данное патологическое состояние связано с нарушением расщепления лактозы вследствие недостаточности фермента лактазы. Патология проявляется мальабсорбцией при приеме лактозосодержащих продуктов и может быть причиной плохо компенсируемого гипотиреоза. Ограничение молочных продуктов, прием безлактозных форм левотироксина позволяют увеличить биодоступность препарата и улучшить контроль гипотиреоза.

Препараты, влияющие на всасываемость левотироксина натрия (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, препараты кальция, гидроксид алюминия, сульфат железа, секвестранты жирных кислот), можно принимать не ранее чем через четыре часа после его приема.

К препаратам, усиливающим метаболизм тироксина, относят фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, иматиниб. Их прием может стать причиной повышения потребности в левотироксине натрия.

При назначении пациентам с гипотиреозом заместительной терапии левотироксином натрия следует помнить, что эстрогенсодержащие препараты, селективные модуляторы рецепторов эстрогена способны увеличивать потребность в левотироксине.

Необходимо также учитывать, что некоторые препараты влияют на лабораторные показатели гормонов щитовидной железы, например амиодарон, биотин, эноксапарин и гепарин.

Тактика ведения пациентов с гипотиреозом предусматривает обязательный мониторинг состояния для оценки эффективности лечения. Больным первичным гипотиреозом контроль уровня ТТГ проводят через шесть – восемь недель от начала терапии или изменения дозы левотироксина. После достижения эутиреоза рекомендован более редкий контроль – через шесть и 12 месяцев, далее – ежегодно или чаще, если того требует клиническая ситуация. При центральном гипотиреозе уровень свободного Т<sub>4</sub> контролируют через шесть – восемь недель от начала лечения.

Далее выступающая представила результаты исследования CONTROL, целью которого была количественная оценка распространенности факторов, неблагоприятно влияющих на терапию левотироксином. В исследовании приняли участие 925 пациентов с гипотиреозом. У 47,0% из них была выявлена патология ЖКТ. Более 20,0% пациентов с гипотиреозом использовали рецептурные препараты, 34,3% – безрецептурные, 51,8% – микронутриенты, 47,5% – препараты кальция, 11,9% – препараты железа. Кроме того, 20,0% респон-

<sup>5</sup> Centanni M., Gargano L., Canetti G., et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (17): 1787–1795.

<sup>6</sup> Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M., et al. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter.* 2011; 16 (2): 124–130.

<sup>7</sup> Lahner E., Centanni M., Agnello G., et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am. J. Med.* 2008; 121 (2): 136–141.

<sup>8</sup> Checchi S., Montanaro A., Pasqui L., et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (2): 465–469.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

дентов принимали левотироксин во время завтрака или позже в течение дня, 21,0% – не соблюдали интервал 30–40 минут от приема препарата до завтрака. Анализ данных показал, что более 80,0% пациентов как минимум один раз изменили дозу левотирокина, исходно подобранную как адекватную, 16,0% – меняли дозу пять – десять раз, 6,1% – более десяти раз<sup>9</sup>.

Важным условием эффективности заместительной терапии гипотиреоза является приверженность пациентов лечению и доверие врачу. Согласно данным исследования, только 44,4% пациентов когда-либо обсуждали со своим врачом, как правильно принимать левотироксин, 42,1% – прием левотирокина вместе с препаратами, влияющими на его всасываемость, 10,9% – вместе с микронутриентами. Только 10,0% больных знали о влиянии заболеваний ЖКТ на всасываемость левотирокина, 4,1% – о влиянии пищевой непереносимости на таковую<sup>9</sup>.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что основной причиной неудовлетворительных результатов лечения гипотиреоза является низкая комплаентность пациентов правильному приему левотирокина.

Режим труда и график работы также способны влиять на комплаентность пациентов и степень компенсации гипотиреоза. В ряде исследований была отмечена корреляция уровня ТТГ и патологии щитовидной железы с ночным графиком работы. Уровень ТТГ был выше у работников ночной смены. Более высокий уровень ТТГ может быть обусловлен нарушением циркадного ритма и цикла «сон – бодрствование», пищевого поведения.

Важным условием эффективности заместительной терапии гипотиреоза является приверженность лечению и доверие врачу. Установлено, что только 44,4% пациентов когда-либо обсуждали со своим врачом, как правильно принимать левотироксин, 42,1% – прием левотирокина вместе с препаратами, влияющими на его всасываемость, 10,9% – вместе с микронутриентами. Только 10,0% больных знали о влиянии заболеваний ЖКТ на всасываемость левотирокина, 4,1% – о влиянии пищевой непереносимости на таковую

Для ряда профессий поддержание стабильного эутиреоза является обязательным критерием допуска к работе. Гипотиреоз любой этиологии и степени тяжести рассматривается как временное противопоказание для летной работы (пилотов, бортпроводников, осуществляющих управление движением воздушных судов, и др.)<sup>10</sup>.

Следует отметить, что низкая приверженность больных терапии может быть обусловлена затруднениями приема левотирокина натощак в утреннее время. Поэтому в ряде случаев препарат разрешается принимать не только в утренние, но и в вечерние часы. Применение левотирокина вечером перед сном не влияет на компенсацию гипотиреоза. Однако в такой ситуации левотироксин надо принимать натощак через три-четыре часа после последнего приема пищи.

Таким образом, при проведении заместительной терапии гипотиреоза важно учитывать наличие сопутствующей патологии, принимаемые препараты, режим и характер труда пациентов.

При смене препарата рекомендуется дополнительный контроль уровня ТТГ для оценки компенсации состояния<sup>4</sup>.

Далее профессор Н.А. Петунина рассказала о преимуществах современного препарата левотирокина натрия. Препарат левотирокина натрия, содержащий в качестве вспомогательного вещества двухосновный фосфат кальция, обеспечивает лучшую стабильность действующего вещества и может назначаться пациентам с лактазной недостаточностью. В составе такого препарата отсутствуют маннитол, красители, что, несомненно, улучшает переносимость лечения. Кроме того, для индивидуального подбора схемы терапии представлены шесть вариантов доз.

В заключение выступающая отметила, что своевременная диагностика и начало лечения гипотиреоза снижают риск развития и прогрессирования осложнений, в том числе дислипидемии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Использование в качестве заместительной терапии современных препаратов левотирокина натрия позволяет достигнуть компенсации гипотиреоза, что приводит к купированию симптомов и повышению качества жизни пациентов. 🌐

<sup>9</sup> McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL surveillance project. *Drugs R.D.* 2016; 16 (1): 53–68.

<sup>10</sup> Приказ Минтранса России от 22.04.2002 № 50 (ред. от 26.06.2017, с изм. от 10.09.2019) «Об утверждении Федеральных авиационных правил „Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации“».



## Алгоритмы клинической и электрофизиологической диагностики полиневропатий

*Определение причины развития полиневропатического синдрома представляет собой весьма сложную клиническую задачу. Однако знание этиологии заболевания позволяет назначить наиболее эффективное лечение. Рациональным алгоритмам клинической и электрофизиологической диагностики полиневропатий было посвящено выступление доцента кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Луизы Талгатовны АХМЕДЖАНОВОЙ, состоявшееся в рамках академического лектория «Полиневропатии» (Москва, 18 ноября 2023 г.).*



**П**олиневропатии (ПНП) – группа заболеваний нервной системы, распространенность которых в общей популяции составляет 4%, а среди обследованных пациентов – 9–10%. Среди лиц пожилого возраста встречаемость ПНП возрастает до 20%.

Поставить диагноз ПНП по характерным клиническим симптомам не представляет трудностей. Сложнее установить этиологию поражения периферических нервов.

Структура полиневропатий представлена диабетической (32%), идиопатической аксональной (28%), токсической (14%), иммуноопосредованной (9%), наследственной ПНП (6%), ПНП, ассоциированной с системными заболеваниями (5%), метаболической ПНП (4%), ПНП, ассоциированной с дефицитом витамина В<sub>12</sub> (3%), идиопатической ПНП тонких волокон (2%).

В зависимости от этиологии полиневропатии классифицируются на первичные и вторичные. К первичным относятся аутоиммунные, наследственные и идиопатические ПНП. К вторичным – дисметаболические (диабетическая полиневропатия (ДПН)), токсические (алкогольная полиневропатия), дефицитарные, паранеопластические, инфекционные, а также ПНП при смешанном заболевании соединительной ткани.

Особую настороженность следует сохранять в отношении вторичной полиневропатии, заподозрить которую можно с помощью «красных

флажков». В неврологическом статусе «красными флажками» вторичной ПНП являются выраженный невропатический болевой синдром, вегетативно-трофические нарушения, поражение центральной нервной системы, нарушение функции тазовых органов, асимметричный характер симптомов, в соматическом – кожные высыпания и пигментация, отеки и другие экстраневральные симптомы, снижение массы тела, общая слабость/утомляемость, наличие сопутствующей серьезной соматической патологии.

Алгоритм диагностики полиневропатии прежде всего предусматривает сбор жалоб с акцентом на преобладание мышечной слабости или чувствительных нарушений, наличие болевого невропатического синдрома, автономной невропатии. Далее детально изучается анамнез заболевания. При этом внимание обращается на течение ПНП (острое, подострое, хроническое), наличие сопутствующих заболеваний, наследственность, прием лекарственных препаратов. Следующим этапом диагностического поиска является клинический осмотр, включающий оценку двигательной, чувствительной и автономной систем, определение типа распределения симптомов (полиневропатический, мононевропатический, по типу множественной мононевропатии), вовлечения краниальных нервов, поражения центральной нервной системы, наличия сопутствующих симптомов и синдромов.

Тщательный сбор жалоб и анамнеза, а также неврологический осмотр позволяют установить клинический паттерн неврологического синдрома. Наиболее частыми из них являются дистальная симметричная ПНП, преимущественно моторная и множественная.

По словам Л.Т. Ахмеджановой, такой инструментальный метод, как электронейромиография (ЭНМГ), позволяет существенно сузить диагностический поиск и установить причину патологии. Электронейромиография – комплекс методов оценки морфофункционального состояния структур периферического нейромоторного аппарата, основанный на регистрации и качественно-количественном анализе различных видов электрической активности периферических нервов и мышц. К методам инструментальной диагностики ПНП также относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) нервов, магнитно-резонансная томография (МРТ) сплетений и стволов, количественное сенсорное тестирование, конфокальная микроскопия роговицы, punch-биопсия кожи, биопсия икроножного нерва.

Задачами ЭНМГ являются подтверждение невального уровня поражения, проведение дифференциального диагноза с другими уровнями поражения периферического моторного нейрона, уточнение типа поражения нервных волокон (двигательное, чувствительное), характера поражения нервов (аксональное, демиелинизи-



## Академический лекторий «Полиневропатии»

рующее), распространенности поражения (локальное, генерализованное, симметричное, асимметричное). Л.Т. Ахмеджанова подчеркнула, что информативность ЭНМГ значительно повышается при четко сформулированной задаче клинициста специалисту функциональной диагностики. Существует довольно простой алгоритм электрофизиологического скрининга ПНП, когда исследуются один двигательный и один чувствительный нервы на ноге (*n. suralis* и *peroneus*) с одной стороны. Отсутствие изменений с большой вероятностью позволяет исключить дистальную симметричную сенсорную/сенсомоторную полиневропатию.

Для уточнения этиологии ПНП необходимо установить характер патологического процесса. Так, ЭНМГ-признаками демиелинизации считаются снижение скорости распространения возбуждения, увеличение дистальной латенции, наличие блоков проведения возбуждения (БПВ), повышение минимальной латентности F-волны и темпоральная дисперсия. К признакам аксонального поражения нервов относится снижение амплитуды M-ответа. В последнее время была выделена еще одна группа ПНП – nodo-/паранодопатии, характерным признаком которых являются БПВ в местах, нетипичных для компрессии. В целом грамотный анализ результатов ЭНМГ можно рассматривать как эффективный ключ к постановке диагноза.

Дифференцировка пациентов с ПНП осуществляется исходя из скорости прогрессирования заболевания. По скорости нарастания симптомов ПНП классифицируются на острые/подострые и хронические (более восьми недель). Примером острой ПНП является синдром Гийена – Барре (СГБ). Синдром Гийена – Барре – группа гетерогенных по клиническим проявлениям, но сходных по патогенетическому механизму синдромов с острым развитием мышечной сла-

бости в конечностях<sup>1</sup>. В большинстве случаев патология проявляется в виде острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, реже – в виде острой моторной и сенсомоторной аксональной невропатии (ОМАН и ОСМАН), nodo-/паранодопатий (ОМАН с БПВ, синдром Миллера – Фишера).

Минимальный объем ЭНМГ у пациентов с подозрением на синдром Гийена – Барре включает исследование двух двигательных и двух чувствительных длинных нервов на руке, двух двигательных и двух чувствительных нервов на ноге. Необходимо также оценить поздние ответы – F-волну со срединного, локтевого и большеберцового нервов, H-волну с камбаловидной мышцы. При СГБ наблюдается феномен интактности икроножного нерва, когда имеют место изменения со стороны чувствительных волокон нервов рук при сохранном икроножном нерве<sup>2</sup>.

Подтвердить диагноз СГБ помогает исследование крови на антитела к ганглиозидам периферического миелина у пациентов с аксональными формами СГБ, синдромом Миллера – Фишера, стволовым энцефалитом Бикерстаффа. Антитела к ганглиозидам GM1 и GD1a выявляются более чем у 70% пациентов с аксональными формами заболевания. В рутинной клинической практике наиболее распространенной формой хронической ПНП является ДПН. При ДПН имеют место симптомы и/или признаки нарушения функции периферических нервов, обусловленные сахарным диабетом (СД). Однако прежде чем поставить диагноз, необходимо исключить другие причины полиневропатии.

В 50% случаев диабетическая полиневропатия протекает бессимптомно. Диабетическая полиневропатия гетерогенна по своим проявлениям. Она может протекать не только в форме дистальной симметричной сенсомо-

торной или сенсорной болевой ПНП, но и в форме автономной ДПН, крапильной мононевропатии, множественной мононевропатии, туннельной невропатии, а также радикулопатии и радикулоплексопатии.

При ЭНМГ-исследовании ранним признаком ДПН является снижение амплитуды S-ответа при стимуляции икроножного нерва (< 5 мкВ). Уменьшение амплитуды M-ответа при стимуляции малоберцового нерва и выраженность аксонопатии позволяют дифференцировать диабетическую полиневропатию на умеренную и тяжелую<sup>3</sup>.

Диабетические полиневропатии с боковым синдромом подразделяются на острые и хронические. Острые болевые ДПН возникают при декомпенсированном углеводном обмене. Активное лечение пациента с СД приводит к развитию генерализованного невропатического болевого синдрома.

Сенсорная болевая симметричная невропатия – невропатия тонких нервных волокон. Как правило, у таких пациентов при выполнении ЭНМГ признаков патологии не выявляется, поскольку данное исследование позволяет оценить функцию только толстых миелинизированных нервных волокон.

Для изучения тонких мало- и немиелинизированных волокон проводят количественное сенсорное тестирование, биопсию кожи, конфокальную микроскопию роговицы. Например, по данным конфокальной микроскопии роговицы, у пациентов с СД 2 типа нервные волокна роговицы извиты, замкнуты, разнонаправленны. В проведенном исследовании использование лазерной конфокальной микроскопии роговицы позволило выявить субклинические стадии ДПН при СД 1 типа в 92% случаев<sup>4</sup>. При проведении ЭНМГ и количественного сенсорного тестирования таковые обнаружены только в 29 и 25% случаев соответственно.

<sup>1</sup> Wakerley B.R., Uncini A., Yuki N. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes: new diagnostic classification. Nat. Rev. Neurol. 2014; 10 (9): 537–544.

<sup>2</sup> Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Павлов Э.В. Электронейромиография: алгоритмы и рекомендации при полинейропатиях. 2023.

<sup>3</sup> Baba M., Suzuki C., Tomiyama M. Staging system of diabetic neuropathy by the sural and tibial nerve conduction study. J. Peripher. Nerv. Syst. 2015; 20: 98.

<sup>4</sup> Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. и др. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (5): 155–162.





Хронические дизиммунные демиелинизирующие полиневропатии представлены хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП), парапротеинемической полиневропатией и мультифокальной моторной невропатией.

При типичной форме ХВДП (50–70%) имеют место прогрессирующая или рецидивирующая симметричная проксимальная или дистальная слабость и чувствительные нарушения как минимум в двух конечностях. ЭНМГ-исследование нервов рук более информативно в отношении демиелинизации. Однако выявляемые изменения неспецифичны для ХВДП и аналогичны таковым при парапротеинемических ПНП. Критериями, подтверждающими диагноз ХВДП, являются УЗИ, белково-клеточная диссоциация, МРТ с гадолинием плечевых, пояснично-крестцовых сплетений и положительный ответ на иммуномодулирующую терапию.

Мультифокальная моторная невропатия (ММН) с БПВ характеризуется изолированным поражением двигательных волокон с развитием асимметричных дистальных парезов в руках, реже в ногах. Изолированный двигательный дефект напоминает болезнь моторного нейрона, тем более что у пациентов с мультифокальной моторной невропатией могут быть оживлены сухожильные рефлексы и достаточно часто наблюдаются фасцикуляции. Поэтому ММН – первое заболевание, с которым нужно проводить дифференциальную диагностику у пациентов в дебюте периферической формы болезни моторного нейрона при отсутствии признаков поражения центрального мотонейрона.

Наличие БПВ при ЭНМГ-исследовании является патогномоничным электрофизиологическим феноменом заболевания. В основе патогенеза ММН лежит локальная демиелинизация моторных волокон, преимущественно в области перехватов Ранвье. Одним из наиболее доказанных иммунологических маркеров считается повышение титра антител к ганглиозиду GM1.

Паранеопластические полиневропатии, как правило, сопровождаются невропатическим болевым синдромом. Классический тип паранеопластического синдрома (80%) проявляется в виде подострой сенсорной невропатии, автономной невропатии с формированием кишечной псевдообструкции, неклассический тип (20%) – в форме подострой моторной невропатии, хронической симметричной сенсомоторной ПНП, неврологической амиотрофии Персонейджа – Тернера и др.

Важно помнить, что проявления сенсорной невропатии могут на три – восемь месяцев опережать признаки онкологического процесса. Если при лабораторном и инструментальном обследовании данные за онкологический процесс отсутствуют, обследование необходимо повторить через три – шесть месяцев.

Для того чтобы продемонстрировать сложность постановки верного диагноза ПНП дизиммунной природы в рутинной практике, Л.Т. Ахмеджанова представила клинический случай.

Пациентка С. 2001 г.р. жаловалась на выраженную слабость мышц ног и рук, невозможность передвигаться без посторонней помощи, ощущение покалывания, жжения, прохождения электрического тока в левой руке от плеча до пальцев кисти, ноющую боль по задней поверхности голени. С 2012 г. страдает СД 1 типа и находится на инсулинотерапии. В 2017 г. у больной появились зябкость стоп и судороги в икроножных мышцах. При обследовании по месту жительства поставлен диагноз «диабетическая полиневропатия».

Анамнез заболевания: в ноябре 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию. В середине января 2022 г. появились корешковые боли по задней поверхности ног. Стало тяжело выполнять работу, связанную с большой физической нагрузкой. Боли нарастали, присоединилась слабость в ногах. Через полторы недели значительно возросла слабость в ногах, появились ощущение холода в ногах и повышенная потливость стоп. Слабость продолжала нарастать, стало трудно передвигаться

по улице, присоединились сенсорные расстройства, тазовые нарушения – эпизоды задержки мочи. Через три недели нарастание симптомов прекратилось.

В марте 2022 г. пациентка С. поступила в Клинику нервных болезней для обследования и лечения.

Неврологический статус: отсутствие сухожильных рефлексов, снижение мышечной силы в руках до четырех баллов, в ногах – до двух баллов, чувствительные нарушения по полиневропатическому типу – в руках с локтя, в ногах с середины бедра в виде гипалгезии, снижение вибрационной чувствительности до четырех баллов у основания большого пальца, сенситивная атаксия, положительный симптом Ласега с двух сторон.

Исследование спинномозговой жидкости: белок – 0,6%.

ЭНМГ-исследование: признаки миелинопатии в виде БПВ в нетипичных местах при стимуляции малоберцовых нервов с двух сторон, что удовлетворяет ЭНМГ-критериям синдрома Гийена – Барре.

Клинический диагноз: синдром Гийена – Барре, ассоциированный с COVID-19, дистальная симметричная диабетическая полиневропатия. В качестве патогенетической терапии СГБ рекомендуется использовать плазмаферез или внутривенное введение иммуноглобулина G. Кортикостероиды неэффективны и даже могут ухудшить течение, а также прогноз заболевания. Плазмаферез является методом выбора при лечении острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, поскольку не требует серьезных финансовых затрат по сравнению с внутривенным введением иммуноглобулина G.

Пациентке С. было назначено лечение СГБ и ДПН по следующей схеме: плазмаферез с общим объемом удаленной плазмы 2950 л (50 кг), альфа-липоевая (тиоктовая) кислота в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение десяти дней с переходом в дальнейшем на пероральный прием в дозе 300 мг/сут (по две таблетки), витамины группы B, сахароснижающая терапия.



## Академический лекторий «Полиневропатии»

Альфа-липоевая кислота – универсальный антиоксидант, нейтрализующий активные молекулы кислорода во всех клетках организма. Ее применение при ДПН способствует коррекции оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. Таким образом, препарат помогает справиться с негативным влиянием СД на периферическую нервную систему.

При болевой ДПН внутривенное введение и прием таблетированной формы альфа-липоевой кислоты оказывают болезнь-модифицирующий эффект.

Метаанализ результатов масштабных плацебо-контролируемых исследований NATHAN II, SYDNEY I, ALADIN III, ALADIN I показал, что альфа-липоевая кислота достоверно снижала интенсивность симптомов диабетической невропатии<sup>5</sup>. Согласно результатам метаанализа, внутривенное введение препарата ассоциировалось со значимым уменьшением баллов по TSS, что подтверждало его влияние на невропатическую боль.

Альфа-липоевая кислота при внутривенном введении положительно воздействует на функцию двигательных и чувствительных нервов у больных ДПН. Согласно результатам исследования SYDNEY I, внутривенное введение препарата способствовало улучшению мышечной силы, рефлексов и чувствительности в ногах, оцениваемых по NIS-LL. В то же время было показано, что альфа-липоевая кислота оказывала длительный эффект только на болевой синдром, но не на неврологические нарушения. Поэтому целесообразно использовать ступенчатую терапию: вначале внутривенное введение альфа-липоевой кислоты, затем пероральный прием в течение длительного периода времени.

Эффективность таблетированной формы альфа-липоевой кислоты при ДПН продемонстрирована в клини-

ческих исследованиях ALADIN III, ALADIN II, SYDNEY II, ORPIL, DECAN, NATHAN I.

Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования NATHAN I, терапия альфа-липоевой кислотой в дозе 600 мг/сут в течение четырех лет способствовала достоверному уменьшению двигательного дефекта и темпов прогрессирования ДПН, оцениваемых по NIS-LL<sup>6</sup>. Был сделан вывод, что при ДПН альфа-липоевая кислота является препаратом с болезнь-модифицирующим эффектом.

Таким образом, альфа-липоевая кислота – препарат для патогенетической терапии диабетической полиневропатии. Она улучшает аксональный транспорт, обменные процессы в нервной ткани, эндоневральный кровоток. Препарат является мощным антиоксидантом, оказывает гепатопротективное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и сахароснижающее воздействие. Альфа-липоевая кислота достоверно уменьшает выраженность невропатической боли при ДПН, двигательных, чувствительных и автономных нарушений.

Альфа-липоевую кислоту следует назначать пациентам с болевой и безболевой ДПН с момента постановки диагноза. Рекомендуемая схема лечения препаратом: 600 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней, затем 600 мг/сут перорально утром до еды в течение двух – четырех месяцев.

Возвращаясь к рассмотрению клинического случая, Л.Т. Ахмеджанова констатировала, что у пациентки С. на фоне проводимой терапии отмечался регресс невропатической боли, значительно уменьшилась проксимальная слабость в руках и ногах, сохранялась лишь незначительная дистальная слабость в разгибателях стоп.

В апреле 2023 г. больная вновь обратилась с жалобами на ощущение покалывания, жжения, прохождения электрического тока по внутренней поверхности руки от плеча до пятого пальца кисти, боль ноющего и стягивающего характера по задней поверхности голени, прогрессирующую слабость в верхних и нижних конечностях.

При обследовании у пациентки С. не было выявлено значимых неврологических расстройств. Однако три недели спустя появились объективные симптомы ПНП в виде снижения сухожильных рефлексов и слабости в проксимальных отделах ног и кистях рук. ЭНМГ-исследование показало наличие БПВ в двигательных волокнах нервов ног, а также выпадение F-волны. В целом полученная картина удовлетворяла ЭНМГ-критериям ХВДП.

Клинический диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, ассоциированная с СД, дистальная симметричная диабетическая полиневропатия.

По словам Л.Т. Ахмеджановой, у больной С. изначально был не синдром Гийена – Барре, а ХВДП с острым началом. Согласно оценкам экспертов, у 16–20% пациентов с ХВДП наблюдаются острое развитие и быстрое нарастание мышечной слабости – в течение первых четырех недель от начала болезни. Собственные данные свидетельствуют о том, что болевой невропатический синдром имеет место у 24% лиц с ХВДП. Важным фактором является наличие СД, который может быть ассоциирован с ХВДП. Установлено, что 18% пациентов с ХВДП страдают СД. Только кагамнез помогает правильно установить диагноз, поскольку убедительных различий между результатами ЭНМГ-исследований при СГБ и ХВДП нет, – подчеркнул эксперт в заключение. 🌐

<sup>5</sup> Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004; 21 (2): 114–121.

<sup>6</sup> Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011; 34 (9): 2054–2060.



# Ингибирование дипептидилпептидазы 4 при сахарном диабете 2 типа: почему это важно



*На протяжении последних десятилетий поиск эффективных методов лечения сахарного диабета (СД) 2 типа остается предметом многочисленных научных и клинических исследований.*

*Одним из таких методов считается применение препаратов, усиливающих эффект эндогенных инкретинов, в частности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). В настоящее время ингибиторы ДПП-4 занимают важное место в алгоритмах лечения СД 2 типа благодаря выраженному влиянию на секрецию инсулина, уровень глюкагона и глюкозы в крови.*

*На I Северо-Кавказском медицинском конгрессе «Актуальные вопросы эндокринологии, кардиологии и терапии» 5 октября 2023 г. прозвучал доклад заслуженного врача России, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, в рамках которого были представлены история открытия инкретинов, особенности механизма действия ингибиторов ДПП-4, влияние препаратов данной группы на основные патогенетические звенья СД 2 типа. Особое внимание профессор уделил вопросам эффективности фиксированной комбинации ингибитора ДПП-4 ситаглиптина и метформина.*

**Н**а сегодняшний день эндокринология, в частности диабетология, является одним из наиболее динамично развивающихся разделов медицины. К поиску новых возможностей лечения сахарного диабета (СД) побуждает наблюдаемое за последние несколько десятилетий неуклонное увеличение количества больных. Еще в 1889 г. немецкие ученые Й. Фон Меринг и О. Минковский доказали прямую связь между развитием СД 2 типа и функцией поджелудочной железы. В 1902 г. английские исследователи У.М. Бейлис и Э.Г. Старлинг открыли гормон, способный стимулировать экзо-

кринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». Исследования продолжились и в 1930-е гг. Так, были обнаружены доказательства существования инсулинотропного кишечного гормона. В 1932 г. французский ученый Ж. Ла Барр для обозначения гормона, выделенного из слизи верхнего отдела кишечника, предложил использовать термин «инкретин». Он также доказал, что данный гормон участвует в секреции инсулина. Первый инсулинотропный гормон, вырабатываемый клетками двенадцатиперстной и тощей кишки, получивший название «глюкозозависимый инсулинотроп-

ный пептид» (ГИП), был открыт в 1971 г. В 1983 г. группа ученых во главе с Г. Беллом выделила глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), обладающий инкретиновой активностью. В 2000-х гг. на фармацевтический рынок был выведен новый класс сахароснижающих препаратов с инкретиновой активностью – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). В 2006 г. первый ингибитор ДПП-4 ситаглиптин был одобрен для клинического применения.

В настоящее время установлено, что инкретины играют ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы, отвечая за стимуляцию





## I Северо-Кавказский медицинский конгресс «Актуальные вопросы эндокринологии, кардиологии и терапии»

секреции инсулина и уменьшение секреции глюкагона<sup>1,2</sup>.

У здоровых людей период полураспада активной формы ГПП-1 составляет 60–90 секунд, период полужизни ГИП – пять – семь минут. Этого времени достаточно для стимуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи. Таким образом, инкретиновый эффект есть не что иное, как глюкозозависимое увеличение секреции инсулина в ответ на пероральное поступление углеводов.

При СД 2 типа наблюдается утра-та инкретинового эффекта и экспрессия ДПП-4.

Как известно, ДПП-4 обеспечивает разрушение ГПП-1 и ГИП. В процессе гомеостаза глюкозы под влиянием ДПП-4 происходит ферментативная инактивация инкретинов с образованием неактивных метаболитов. Это обусловило возможность использования ингибиторов ДПП-4 для предотвращения разрушения эндогенного гормона и коррекции нарушенного инкретинового эффекта.

Доказано, что ингибитор ДПП-4 ситаглиптин увеличивает активность ГПП-1, что приводит к повышению уровня инсулина, снижению уровня глюкозы и глюкагона<sup>3</sup>.

Согласно данным шестинедельного рандомизированного исследования, в рамках которого пациенты с СД 2 типа получали ситаглиптин или плацебо, длительное лечение ситаглиптином улучшало гликемический контроль за счет снижения уровня глюкозы, постпрандиально-

го высвобождения эндогенной глюкозы и глюкагона, а также за счет улучшения чувствительности к инсулину и чувствительности  $\beta$ -клеток к глюкозе в ответ на пероральное и внутривенное введение глюкозы<sup>4</sup>.

По словам профессора А.М. Мкртумяна, сегодня на фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат ситаглиптина, являющийся активным высокоселективным ингибитором ДПП-4. Он предназначен для лечения СД 2 типа и принимается перорально.

Эффективность и безопасность ситаглиптина при лечении СД 2 типа подтверждены в сравнительных исследованиях. Так, в 24-недельном исследовании эффективности ситаглиптина сравнивалась с эффективностью метформина. Ситаглиптин не уступал метформину в отношении влияния на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). При этом на фоне применения ситаглиптина наблюдалась меньшая частота побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом<sup>5</sup>.

Эффективность ситаглиптина и производного сульфонилмочевины у больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема метформина оценивалась в двухлетнем исследовании. Анализ данных продемонстрировал, что терапия ситаглиптином и метформином обеспечивала более длительный, клинически значимый контроль гликемии в от-

личие от комбинации глипизида с метформином. Однако в отношении снижения уровня HbA1c эффекты ситаглиптина и глипизида были сопоставимы<sup>6</sup>.

Далее профессор А.М. Мкртумян напомнил, что с 2008 г. все регистрируемые сахароснижающие препараты должны получать одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в отношении сердечно-сосудистой безопасности. В этой связи особый интерес представляют результаты плацебо-контролируемого клинического исследования TECOS по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина. Анализ сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа на фоне добавления ситаглиптина или плацебо к стандартной терапии показал, что частота госпитализации вследствие сердечной недостаточности в обеих группах была аналогичной – 3,1%<sup>7</sup>.

«Таким образом, добавление ситаглиптина к стандартной сахароснижающей терапии является безопасным шагом в отношении риска развития нового сердечно-сосудистого события», – констатировал профессор А.М. Мкртумян.

В ряде исследований изучали влияние ситаглиптина на инсулинорезистентность и липидный профиль у пациентов с СД 2 типа. При проведении двухлетнего плацебо-контролируемого исследования установлено, что ситаглиптин способен снижать инсулинорезистентность.

<sup>1</sup> Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368 (9548): 1696–1705.

<sup>2</sup> Kendall D.M., Cuddihy R.M., Bergenstal R.M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am. J. Med.* 2009; 122 (6 Suppl.): S37–50.

<sup>3</sup> Aulinger B.A., Bedorf A., Kutscherauer G., et al. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade. *Diabetes*. 2014; 63 (3): 1079–1092.

<sup>4</sup> Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A., et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2818–2826.

<sup>5</sup> Aschner P., Katzeff H.L., Guo H., et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (3): 252–261.

<sup>6</sup> Seck T., Nauck M., Sheng D., et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64 (5): 562–576.

<sup>7</sup> Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.



Кроме того, через 24 месяца применения ситаглиптина у больных СД 2 типа достоверно уменьшился уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, тогда как содержание липопротеинов высокой плотности повысилось<sup>8</sup>.

Более того, в исследовании *in vivo* на животных моделях была показана способность ситаглиптина сокращать область инфаркта за счет ГПП-1-зависимого механизма.

В исследованиях последних лет доказано, что во время ишемии миокарда происходит мобилизация стволовых клеток из костного мозга в зону ишемии. Ингибитор ДПП-4 ситаглиптин препятствует угнетению фактора дифференцировки стволовых клеток (SDF-1), благодаря чему происходит дифференцировка стволовых клеток в кардиомиоциты и уменьшается зона ишемии<sup>9</sup>.

Ситаглиптин способен снижать уровень систолического артериального давления (САД) у пациентов с артериальной гипертензией и СД 2 типа. Так, в исследовании с участием пациентов с неудовлетворительным контролем СД 2 типа показано, что через шесть месяцев терапии ситаглиптином уровень САД в среднем снизился с  $130,4 \pm 13,9$  до  $119,7 \pm 9,5$  мм рт. ст. При этом степень снижения уровня HbA1c незначительно коррелировала со снижением САД<sup>10</sup>.

Следует отметить, что СД 2 типа является ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность ситаглиптина в от-

ношении коррекции альбуминурии у пациентов с СД 2 типа. Так, через шесть месяцев ситаглиптин в отличие от других пероральных сахароснижающих препаратов приводил к значительному уменьшению экскреции альбумина с мочой, особенно у пациентов с исходно высоким содержанием альбумина в моче<sup>11</sup>.

На сегодняшний день не вызывает сомнений преимущество ранней комбинированной терапии СД 2 типа, обеспечивающей более быстрое достижение контроля гликемии, воздействие сразу на несколько патогенетических механизмов, использование более низких доз препаратов и, как следствие, сокращение риска развития побочных эффектов.

В многочисленных исследованиях была детально изучена эффективность ситаглиптина в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами. В одном из них оценивалось влияние начальной комбинированной терапии ситаглиптином и метформинном на функцию  $\beta$ -клеток у пациентов с СД 2 типа. После 24 недель в группе раннего начала комбинированного лечения значительно улучшились маркеры функции  $\beta$ -клеток по сравнению с группами монотерапии ситаглиптином или метформинном и плацебо<sup>12</sup>.

Интерес могут представлять результаты исследования по оценке эффективности и безопасности стартовой терапии фиксированной комбинацией ситаглиптина и метформина (50/1000 мг два раза в день) по сравнению с монотера-

пией метформинном (1000 мг два раза в сутки). К 18-й неделе уровень HbA1c снизился на 2,4 и 1,8% соответственно. Исследователи сделали вывод, что по сравнению с монотерапией метформинном начальное лечение фиксированной комбинацией ситаглиптина с метформинном обеспечило более выраженное улучшение гликемического контроля при аналогичном снижении массы тела<sup>13</sup>.

«Результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что раннее начало комбинированной терапии у больных СД 2 типа позволяет обеспечить лучший гликемический контроль и предотвратить развитие осложнений заболевания», – подчеркнул выступающий. В заключение профессор А.М. Мкртумян отметил, что комбинированная терапия с метформинном должна назначаться как можно раньше при недостижении целей лечения на фоне монотерапии и на старте при исходно высоких показателях HbA1c. Ранняя интенсивная стратегия способна компенсировать начальные нарушения, вызванные гипергликемией, поэтому является патофизиологически обоснованной. Так, раннее назначение фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина приводит к устойчивому снижению уровня HbA1c у большого числа пациентов. Несомненно, появление фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов существенно расширяет возможности эффективного и безопасного лечения СД 2 типа. ☺

<sup>8</sup> Derosa G., Tritto I., Romano D., et al. Effects of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus after 7 years of therapy. *J. Clin. Pharmacol.* 2019; 59 (10): 1391–1399.

<sup>9</sup> Ziff O.J., Bromage D.I., Yellon D.M., Davidson S.M. Therapeutic strategies utilizing SDF-1 $\alpha$  in ischaemic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (3): 358–367.

<sup>10</sup> Ogawa S., Ishiki M., Nako K., et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 223 (2): 133–135.

<sup>11</sup> Mori H., Okada Y., Arai T., Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2014; 5 (3): 313–319.

<sup>12</sup> Williams-Herman D., Xu L., Teng R., et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (1): 67–76.

<sup>13</sup> Reasner C., Olansky L., Seck T.L., et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (7): 644–652.



актуальные вопросы  
**эндоскопии**  
Санкт-Петербург

РОССИЙСКОЕ  
ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



15-я Юбилейная научно-практическая конференция

# ЭНДО СКОПИЯ

## будущее медицины

**27-30 марта 2024**

Санкт-Петербург  
гостиница  
«Московские ворота»

#эндоскопия   
**rusendo.ru**

**15 лет**   
главное событие  
эндоскопии в России



## Возводя мосты между исследованиями и реальной клинической практикой – на пути достижения гликемических целей

*В настоящее время выявление и ведение пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа остаются одной из наиболее актуальных задач в клинической практике. В своем докладе д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Ирина Юрьевна ДЕМИДОВА рассказала о важности раннего выявления не только СД 2 типа, но и предиабета, а также о необходимости и путях замедления конверсии предиабета в СД 2 типа.*

Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2021 г. число больных с диагностированным сахарным диабетом (СД) 2 типа достигло 536,6 млн, а с предиабетом – 860 млн<sup>1</sup>. Проводимые исследования по скринингу и диагностике нарушений углеводного обмена указывают на то, что реальная распространенность указанных заболеваний как минимум в два раза выше зарегистрированной. Следовательно, примерно у половины больных сахарный диабет не диагностирован, и они не получают необходимого лечения. Важнейшей задачей здравоохранения является ранняя диагностика не только СД 2 типа, но и предиабета (нарушенной гликемии натощак (НГН) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)). Лечение выявленного на ранних стадиях СД 2 типа позволяет не только легко достичь целевых значений гликемии, но и предупредить или замедлить развитие его осложнений. Комплексная терапия предиабета препятствует его конверсии в СД 2 типа, а скрининг осложнений на самых

ранних стадиях нарушения углеводного обмена с последующими регулярным мониторингом и своевременным лечением способен снизить скорость их прогрессирования.

СД 2 типа и предиабет обычно протекают бессимптомно, поэтому для их своевременной диагностики необходим скрининг – определение глюкозы венозной плазмы натощак (ГВПН). Содержание глюкозы именно в венозной плазме наиболее точно отражает истинную гликемию, то есть максимально соответствует реальной. При таком исследовании риск искусственного занижения результата вследствие гликолиза форменными элементами крови снижается.

Точность измерения всегда зависит от качества преаналитической подготовки образца крови, которая предусматривает использование ингибиторов гликолиза, помещение пробирки в лед, центрифугирование и отделение плазмы от форменных элементов не позднее 30 минут после забора крови. При задержке проведения анализа уровень глюкозы в крови вследствие гликолиза ежечасно снижается, при этом чем

выше исходная гликемия, тем значительнее снижение. Так, за три часа в образцах цельной венозной крови с исходным уровнем глюкозы более 6,0 ммоль/л он снижается на 33,6%, менее 6,0 ммоль/л – на 19,6%<sup>2</sup>.

В качестве вероятной причины «ускользания» лиц, нуждающихся в дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена, можно предположить нарушение в преаналитической подготовке образцов крови.

Для подтверждения этой гипотезы мы провели повторный скрининг нарушений углеводного обмена с соблюдением всех правил преаналитической подготовки образцов крови у 1136 человек, недавно (менее шести месяцев) прошедших профилактический медицинский осмотр (ПМО) и считавшихся условно здоровыми<sup>3</sup>. У 22,4% уровень ГВПН оказался  $\geq 6,1$  ммоль/л<sup>4</sup>. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 г. и Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД 2023 г.<sup>5</sup>, такие лица нуждаются в обязательной диагностике состояния углеводного обмена. При уровне ГВПН  $\geq 6,1 \leq 6,9$  ммоль/л показано

<sup>1</sup> Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 183: 109119.

<sup>2</sup> Zhao X.Y., Huang J.S., Gong M.J. The influence of placement time of blood samples on the accuracy of blood glucose measurement. *Health.* 2018; 10: 1090–1094.

<sup>3</sup> Боева В.В. Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена. автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022.

<sup>4</sup> Демидова И.Ю., Боева В.В., Завьялов А.Н. Отдаленные результаты медикаментозной коррекции предиабета. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (1): 27–34.

<sup>5</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (2S): 1–231.





## Конгресс эндокринологов Сибирского федерального округа «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии»

проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), при уровне ГВПН  $\geq 7,0$  ммоль/л – повторного исследования. Уже на этом этапе обследования у 14,5% лиц был выявлен СД 2 типа.

Необходимо отметить, что в 2003 г. Американская диабетическая ассоциация снизила значение ГВПН, при котором следует проводить ПТТГ с 75 г глюкозы, до  $\geq 5,6$  ммоль/л. С 2006 г. эксперты IDF, несмотря на то что критерии ВОЗ 1999 г. остались прежними, в качестве компромисса рекомендовали проводить ПТТГ всем лицам с метаболическим синдромом (МС), у которых уровень ГВПН  $\geq 5,6$  ммоль/л. В руководстве IDF 2006 г. подчеркивается, что данный диагностический тест проводится с целью уточнения категории нарушения углеводного обмена, а не для подтверждения наличия МС<sup>6</sup>.

Среди наблюдаемых нами условно здоровых лиц, прошедших ПМО, сочетание МС и ГВПН  $\geq 5,6$  ммоль/л оказалось значительным (24,6%), в связи с чем общее количество нуждавшихся в обязательной диагностике состояния углеводного обмена возросло до 46,8%. После диагностических мероприятий у 39,5% были подтверждены различные нарушения углеводного обмена: у 10,7% – СД 2 типа, у 28,8% – предиабет.

Таким образом, еще одна важная причина «ускользания» лиц, нуждающихся в дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена, – несоблюдение рекомендаций IDF 2006 г. по обязательному проведению ПТТГ всем лицам с метаболическим синдромом и уровнем ГВПН  $\geq 5,6$  ммоль/л.

Сравнение частоты обнаружения нарушений углеводного обмена после проведения ПТТГ в зависимости от исходного уровня ГВПН (5,6–6,1 или 6,1–6,9 ммоль/л) не выявило статистических различий между группами – 37,5 vs 31,8% соответственно. Однако при исходном уровне ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л СД 2 типа был выявлен в 9,2% случаев, 5,6–6,1 ммоль/л – в 0%.

Все больные СД 2 типа были направлены к эндокринологу по месту жительства для назначения сахароснижающей терапии и лечения выявленных осложнений.

Основную группу наблюдения составили пациенты с предиабетом. С целью предупреждения конверсии начальных нарушений углеводного обмена в СД 2 типа были рекомендованы изменение образа жизни и прием метформина перед сном в дозе, обеспечивающей достижение гликемии натощак  $\leq 5,5$  ммоль/л, – 250–1000 мг. В течение трех лет пациенты с предиабетом активно наблюдались и ежегодно обследовались на предмет реклассификации состояния углеводного обмена.

За три года изменения образа жизни и приема метформина у 60,0% пациентов с НГН была достигнута нормогликемия. Однако, несмотря на проводимое лечение, частота конверсии НГН в СД 2 типа среди них составила 3,3%.

Важной задачей нашего исследования стала оценка особенностей конверсии нарушений углеводного обмена внутри этой группы в зависимости от исходной ГВПН – 5,6–6,0 или 6,1–6,9 ммоль/л. Так, в группе НГН с исходным значением ГВПН  $\geq 5,6 \leq 6,0$  ммоль/л число достигших нормогликемии за три года наблюдения составило 70,6%, тогда как в группе с исходным значением ГВПН  $\geq 6,1 \leq 6,9$  ммоль/л – 46,2%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности медикаментозной терапии самых ранних стадий нарушения углеводного обмена при исходном уровне ГВПН  $\geq 5,6 \leq 6,0$  ммоль/л и, как следствие, о необходимости их своевременного выявления.

В группе НТГ за три года наблюдения и лечения также отмечалась отчетливая положительная динамика в отношении достижения нормогликемии. Так, к концу третьего года число лиц с нормогликемией достигло 44,3%. Однако

в группе НТГ по сравнению с группой НГН зафиксирован значимый прирост случаев конверсии в СД 2 типа – 3,3 vs 14,8% ( $p < 0,012$ ), что подтверждает факт более глубоких нарушений функции  $\beta$ -клеток при НТГ и, соответственно, целесообразность выявления таких нарушений как можно раньше.

Лица с отсутствием нарушений углеводного обмена по результатам ПТТГ также находились под нашим наблюдением.

Как и было ожидаемо, в группе с нормогликемией отмечалась обратная тенденция – ежегодный прирост числа случаев нарушения углеводного обмена. Так, через три года популяция с нормогликемией сократилась на 21,2%. У 8,7% была диагностирована НГН, у 9,7% – НТГ, у 1,3% – СД 2 типа. Отрицательную динамику удалось выявить исключительно благодаря активному наблюдению за лицами, включенными в исследование. Полученные результаты убедительно доказывают важность обязательного соблюдения рекомендаций по диагностике СД 2 типа, а именно: ежегодного ретеста ГВПН и оценки нарушений углеводного обмена с помощью ПТТГ всем, у кого в анамнезе был зафиксирован уровень ГВПН 5,6–6,9 ммоль/л. По окончании трехлетнего периода активного наблюдения всем участвовавшим в исследовании были рекомендованы изменение образа жизни (правильное питание, физическая активность), прием метформина и наблюдение у терапевта по месту жительства с ежегодным контролем показателей ГВПН.

Через десять лет по окончании периода активного наблюдения, то есть через 13 лет от начала исследования, мы обследовали ранее наблюдаемых лиц.

Большинство (73,9%) практически сразу самостоятельно прекратили назначенную терапию и более не обследовались. Лишь 26,1% пациентов в течение десяти

<sup>6</sup> The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006 // [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf).



лет продолжали прием метформина в дозе 500 мг/сут. Среди таковых нормогликемии достигли 83,3%. Кроме того, у получавших метформин случаи развития СД 2 типа отсутствовали. Среди прекративших лечение нормальная толерантность к глюкозе была отмечена лишь у 25,9%, а конверсия предиабета в СД 2 типа – у 38,8%.

Необходимо также отметить, что в группе продолжавших лечение метформином не было зарегистрировано ни одного случая развития острого инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения, тогда как среди прекративших лечение таких случаев было 2,3 и 5,8% соответственно.

Таким образом, длительное применение метформина в комплексе с изменением образа жизни доказало свою эффективность и безопасность в нормализации гликемии у лиц с предиабетом.

Согласно современным рекомендациям, метформин является препаратом первой линии терапии СД 2 типа и единственным препаратом с зарегистрированным показанием к применению при предиабете. Механизм действия метформина прежде всего связан с ингибированием печеночного глюконеогенеза, в связи с чем он эффективнее других сахароснижающих препаратов в отношении влияния на базальную гликемию. Этим и объясняются его раннее назначение и длительное использование в отсутствие противопоказаний.

К дополнительным положительным эффектам метформина при СД 2 типа и предиабете следует отнести улучшение липидного профиля, функционального состояния печени при жировом неалкогольном стеатогепатите

и снижение активности ингибитора активатора плазминогена 1.

Начало XXI в. ознаменовалось появлением новых групп эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов, которые, вероятно, тоже способны предотвратить развитие СД 2 типа или замедлить время его дебюта. Вполне возможно, что в будущем перечень рекомендованных препаратов для профилактики СД 2 типа расширится.

В настоящее время в лечении СД 2 типа с успехом используются препараты, действие которых базируется на эффектах инкретинов, – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

Агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП хорошо зарекомендовали себя не только как высокоэффективные и безопасные препараты для лечения СД 2 типа, но и как средства для лечения ожирения. Их применение у лиц с ожирением может позволить избежать развития СД 2 типа или значительно замедлить конверсию нарушений углеводного обмена в СД 2 типа.

Ингибиторы ДПП-4 также продемонстрировали эффективность при СД 2 типа, особенно на ранних этапах заболевания, при высоком риске развития гипогликемии и в пожилом возрасте при наличии сопутствующих заболеваний. Содержание ДПП-4, инактивирующей действие ГПП-1, резко повышено при МС, ожирении и СД 2 типа. При назначении препаратов, ингибирующих действие ДПП-4, уровень и время экспозиции собственного ГПП-1 возрастают за счет замедления скорости его инактивации. У больных СД

2 типа, получающих ингибиторы ДПП-4, улучшается секреция инсулина и снижается гликемия без риска возникновения гипогликемии. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности монотерапии ситаглиптином у больных СД 2 типа за 24 недели исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 7,8% снизился на 0,7%, а количество достигших уровня HbA1c < 7,0% составило 22,4%<sup>7</sup>. Помимо сахароснижающей эффективности и безопасности ситаглиптин продемонстрировал увеличение индекса НОМА-В, что свидетельствовало об улучшении функции β-клеток<sup>8</sup>. Именно масса и функциональная способность β-клеток определяют прогноз лечения СД 2 типа и темпы конверсии предиабета в СД 2 типа. Кроме того, установлено, что ингибирование ДПП-4 способствует улучшению чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину. ДПП-4 подавляет стимулированное инсулином фосфорилирование протеинкиназы в мышцах и жировой ткани. Это нарушает передачу внутриклеточного сигнала инсулина, запускающего перемещение транспортеров глюкозы к мембране клеток и поступление глюкозы в них. Следовательно, лечение ингибиторами ДПП-4 способствует снижению инсулинорезистентности. Все перечисленные механизмы действия ингибиторов ДПП-4 указывают на реальную перспективу их эффективного использования в лечении предиабета.

В 2016 г. начато клиническое слепое плацебо-контролируемое исследование SiMePreD, в котором изучается влияние ситаглиптина на исход предиабета у лиц, получающих метформин<sup>9</sup>.

<sup>7</sup> Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M., et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (5): 1049–1058.

<sup>8</sup> Pratley R.E., Nauck M., Bailey T., et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010; 375 (9724): 1447–1456.

<sup>9</sup> Naidoo P., Wing J., Rambirith V. Effect of sitagliptin and metformin on prediabetes progression to type 2 diabetes – a randomized, double-blind, double-arm, multicenter clinical trial: protocol for the sitagliptin and metformin in prediabetes (SiMePreD) study. *JMIR Res. Protoc.* 2016; 5 (3): e145.

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно







# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

 <https://vk.com/vk.medforum>  
 <https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама



# метформин Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг



**В моно- и комбинированной терапии  
сахарного диабета 2 типа  
у взрослых и детей с 10 лет<sup>1</sup>**

**Не стимулирует секрецию  
инсулина и не приводит  
к гипогликемии<sup>1\*</sup>**

**Благоприятно  
воздействует  
на липидный обмен<sup>1</sup>**



## **КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ<sup>1,2</sup> ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ<sup>1</sup>**

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500, Сиофор® 850 и Сиофор® 1000.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск – М.: 2023

\* В монотерапии. \*\* У пациентов с хронической болезнью почек или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска рекомендуется персонализированный подход.

**Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000):** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Взрослые. Монотерапия или в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами для перорального применения. Рекомендуемая начальная доза препаратов Сиофор® 500 и Сиофор® 850 составляет 2-3 таблетки в сутки, препарата Сиофор® 1000-1/2 таблетки в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 3-4 таблетки препарата Сиофор® 500, 2-3 таблетки препарата Сиофор® 850 мг или 2 таблетки препарата Сиофор® 1000. Максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Дети и подростки до 18 лет. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. РЕКЛАМА.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



Ознакомьтесь с полной информацией  
о лекарственном препарате  
Сиофор® 500/850/1000  
ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОД

Реклама

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»,  
Россия, 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б, тел.: (495) 785-01-00,  
факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>





# L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



## В разных дозах без лактозы!\*



RU-LTh-05-2023-v1-print Обновлено: июль 2023

**Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния антиреοидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреοидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. Таблетку можно разделить на две равные части. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипофизарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреοидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы), у пациентов с предрасположенностью к психотическим реакциям. **Побочные действия:** при правильном применении препаратов L-Тироксин Берлин-Хеми под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска:** по рецепту. Реклама

\* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов  
L-Тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-100423,  
L-Тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-100523,  
L-Тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-160523,  
L-Тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-100523,  
L-Тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-150523.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"  
123317, 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>  
Информация для специалистов здравоохранения.