

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

49 (5) • 2021

Постпрандиальные гипогликемии после
оперативных вмешательств на верхних
отделах желудочно-кишечного тракта:
диагностика и лечение

Ассоциация полиморфизмов rs266729
и rs16861194 гена *ADIPOQ* с риском
развития ожирения у жителей
Московского региона

Выбор базального режима введения
инсулина на старте помповой
инсулинотерапии в рутинной
клинической практике

Метаболические исходы бариатрической
эмболизации левой желудочной
артерии у пациентов с ожирением
(пилотное исследование)

Диагностика и лечение альдостерон-
продуцирующей аденомы
у молодого пациента

Персистирующий евстахиев клапан
и транзиторная артериальная гипоксемия
у новорожденного

Несбалансированная форма общего открытого
атриовентрикулярного канала с доминантным правым
желудочком: диагностические критерии, показания
к бивентрикулярной коррекции, результаты

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 49 • № 5 • 2021

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Научный редактор выпуска

Мисникова Инна Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор (Архангельск, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Обзор	Клинические наблюдения
Юкина М.Ю., Чернова М.О., Трошина Е.А., Евдошенко В.В., Платонова Н.М.	Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Токарева Н.П., Новожилов А.В., Ефимов А.А., Рожанская Е.В.
Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение (часть 2) 305	Диагностика и лечение альдостерон- продуцирующей аденомы у молодого пациента: клиническое наблюдение 335
Оригинальные статьи	Тараян М.В., Дроздова А.И., Бондарева И.О., Ефремов Е.С., Вишнякова М.В.
Погожева А.В., Сорокина Е.Ю.	Персистирующий евстахиев клапан и транзиторная артериальная гипоксемия у новорожденного: клиническое наблюдение 342
Ассоциация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена ADIPOQ с риском развития ожирения у жителей Московского региона 315	Дидык В.П., Белов В.А., Бухарева О.Н., Ларютина О.А., Акобян Т.Л., Харсика А.А., Макаров А.А., Шнейдер Ю.А.
Барсуков И.А., Демина А.А., Древаль А.В.	Несбалансированная форма общего открытого атриовентрикулярного канала с доминантным правым желудочком: диагностические критерии, показания к бивентрикулярной коррекции, результаты. Серия клинических наблюдений 347
Выбор базального режима введения инсулина на старте помповой инсулинотерапии в рутинной клинической практике 323	От редакции
Рамазанова З.Д., Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Ховалкин Р.Г., Шпитонков М.И.	Парпара О.А.
Метаболические исходы бариатрической эмболизации левой желудочной артерии у пациентов с ожирением (пилотное исследование) 330	Алгоритм принятия решения при оценке рукописи научной статьи на оригинальность текста с помощью системы обнаружения заимствований «Антиплагиат» 356

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2021 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифры научных специальностей:
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal
Published since 1998
Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation
Publication frequency: 8 issues per year

Volume 49 • Number 5 • 2021

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Irena A. Ilvayskaya, MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Corr. member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Corr. member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD (Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Content

Review Article

*M.Yu. Yukina, M.O. Chernova, E.A. Troshina,
V.V. Evdoshenko, N.M. Platonova*

Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: diagnosis and treatment (part 2) 305

Articles

A.V. Pogozeva, E.Yu. Sorokina

Association of rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the ADIPOQ gene with the risk of obesity in residents of the Moscow region 315

I.A. Barsukov, A.A. Demina, A.V. Dreval

The choice of the insulin basal rate regimen at initiation of insulin pump therapy in routine clinical practice 323

Z.D. Ramazanova, A.S. Ametov, E.Yu. Pashkova,

R.G. Khovalkin, M.I. Shpironkov

Metabolic outcomes of left gastric artery embolization in obese patients (a pilot study) 330

Clinical Cases

*L.Yu. Khamnueva, L.S. Andreeva, N.P. Tokareva,
A.V. Novozhilov, A.A. Efimov, E.V. Rozhanskaya*

Diagnosis and treatment of aldosterone-producing adenoma in a young patient: a clinical case 335

*M.V. Tarayan, A.I. Drozdova, I.O. Bondareva,
E.S. Efremov, M.V. Vishnyakova*

Persistent Eustachian valve and transient arterial hypoxemia in a newborn: a clinical observation 342

V.P. Didyk, V.A. Belov, O.N. Bukhareva, O.A. Laryutina, T.L. Akobyanyan, A.A. Kharsika, A.A. Makarov, Yu.A. Schneider

Unbalanced atrioventricular septal defect with dominant right ventricle: diagnostic criteria, indications for biventricular correction, and results. A clinical observation series 347

Editorial

O.A. Parpara

The algorithm for decision making during evaluation of the manuscripts for text similarity with the Antiplagiat software 356

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2021 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Обзор

Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение (часть 2)

Юкина М.Ю.¹ • Чернова М.О.¹ • Трошина Е.А.¹ • Евдошенко В.В.^{2,3} • Платонова Н.М.¹

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>
✉ 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Чернова Мария Олеговна – ординатор по специальности «Эндокринология»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Евдошенко Владимир Викторович – д-р мед. наук, руководитель Клинического центра хирургии лишнего веса и метаболических нарушений²; профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, заведующая отделом терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

Причины возникновения постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (ПГГ) у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, до сих пор служат предметом дискуссий в научных кругах. Определено, что низкий индекс массы тела после операции, высокая постпрандиальная активность бета-клеток до операции и молодой возраст ассоциированы с большим риском развития ПГГ. Предполагают, что инсулиноподобный фактор роста-1 повышает чувствительность тканей к инсулину и опосредованно способствует развитию гипогликемий. В качестве основной причины манифестации ПГГ по-прежнему рассматривают усиление постпрандиальной секреции энтеропанкреатических гормонов, но особое место отводится глицентину, который в перспективе может быть использован как маркер для определения риска развития ПГГ. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике ПГГ. Несомненно, первым шагом в этом направлении должен быть сбор клинического анамнеза. В качестве методов выявления ПГГ предлагаются провокационные пробы. Тест с 72-часовым голоданием все еще считается золотым стандартом диагностики гипогликемии. Но у постбариатрических пациентов в большинстве случаев тощаковая гипогликемия не развивается, а инсулинома встречается крайне редко. Использование пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста в качестве основного метода сопряжено с риском гипердиагностики (снижение гликемии менее 2,8 ммоль/л у 12% здоровых людей), а тест со смешанной пищей пока не стандартизирован. Лучшие результаты в определении вариабельности гликемии показало непрерывное мониторирование гликемии в интерстициальной жидкости в режиме реального времени в течение нескольких суток.

Цель лечения ПГГ – снижение стимулированной секреции инсулина. В первую очередь

пациентам рекомендуется прием пищи малыми порциями, состоящими из углеводов с низким гликемическим индексом в комбинации с белками и липидами с высоким содержанием клетчатки. При неэффективности модификации питания возможно назначение медикаментозной терапии (акарбоза, аналоги соматостатина). В качестве третьей линии терапии можно применять диазоксид и блокаторы медленных кальциевых каналов. В недавнем исследовании высказано предположение, что экзогенные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, формируя более стойкие связи с рецепторами в сравнении с эндогенным глюкагоноподобным пептидом-1, усиливают реакцию глюкагона на гипогликемию, тем самым обеспечивая стабилизирующее действие на уровень глюкозы. При развитии тяжелых рефрактерных ПГГ рассматриваются реконструктивные операции и бандажирование желудка. В случае недостижения ожидаемого снижения гиперсекреции инсулина путем реконструктивных операций единственным возможным методом коррекции гипогликемий остается частичная или полная панкреатэктомия. Однако в силу малого числа и небольшой продолжительности исследований эффективность и безопасность данных методик для коррекции ПГГ все еще не доказаны.

Ключевые слова: бариатрические операции, постпрандиальные гипогликемии, инсулин, реконструктивные операции

Для цитирования: Юкина МЮ, Чернова МО, Трошина ЕА, Евдошенко ВВ, Платонова НМ. Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение (часть 2). Альманах клинической медицины. 2021;49(5):305–314. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-030.

Поступила 29.04.2021; доработана 06.06.2021; принята к публикации 07.06.2021; опубликована онлайн 21.06.2021

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация

² АО «Институт пластической хирургии и косметологии»; 105066, г. Москва, ул. Ольховская, 27, Российская Федерация

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Настоящая статья написана в продолжение первой части обзора, в котором была оценена распространенность постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (ПГГ) в зависимости от вариантов бариатрических операций и применяемых диагностических подходов, освещены основные клинические проявления и вопросы дифференциально-диагностического поиска, рассмотрены ключевые механизмы, а также ряд теорий патогенеза, ожидающих дальнейшего изучения [1].

Во второй части обзора рассматриваются факторы риска и возможные предикторы развития ПГГ у пациентов после бариатрических операций. Проведена сравнительная оценка основных методов выявления постпрандиальных гипогликемий (непрерывное мониторирование гликемии (НМГ), тест со смешанной пищей (ТСП), пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ)), изложены их основные преимущества и недостатки. Определена значимость теста с длительным голоданием для диагностики данного варианта гипогликемий. Охарактеризованы современные терапевтические возможности контроля гликемии (диетотерапия, медикаментозная терапия), а также перспективы применения агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Кроме того, освещены особенности реконструктивных операций на желудочно-кишечном тракте и вмешательств на поджелудочной железе при развитии ПГГ, рефрактерной к консервативной терапии.

Факторы риска развития постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий в послеоперационном периоде

Изменение метаболизма глюкозы, инсулина, ГПП-1 не объясняет, почему у одних пациентов, перенесших гастрощунтирование, развивается ПГГ, а у других – нет. С.Ж. Лее и соавт. выделили в качестве факторов риска женский пол, симптомы гипогликемии до бариатрической операции, длительность послеоперационного периода и отсутствие в анамнезе сахарного диабета [2]. Другие исследования обнаружили, что постбариатрическая гипогликемия не зависит от возраста, пола и индекса массы тела до и после операции [3, 4]. В 2006 г. в Дании было инициировано крупное 5-летнее (2006–2011) исследование по оценке факторов риска развития постбариатрических гипогликемий у 1429 пациентов, перенесших гастрощунтирование с анастомозом по Ру (англ. Roux-en-Y gastric bypass, RYGB). Показано, что низкий индекс массы тела после операции

(<25 кг/м² по сравнению с 25–30 кг/м²) и молодой возраст (<35 лет по сравнению с 40–45 годами) связаны с большим риском развития раннего и позднего демпинг-синдромов [5]. Факт снижения чувствительности к инсулину с возрастом и ее повышения при уменьшении массы тела подтверждается другими авторами [6, 7].

Стоит упомянуть еще одно крупное 5-летнее исследование V. Raverdy и соавт., посвященное в том числе выявлению прогностических факторов риска возникновения постбариатрических гипогликемий у 957 пациентов после RYGB. Перед операцией, через 1 год и через 5 лет пациентам проводили ПГТТ, в ходе которого осуществляли динамическую оценку показателей гликемии, инсулина и С-пептида с последующим определением чувствительности тканей к инсулину и функции бета-клеток. Постпрандиальную активность бета-клеток вычисляли с помощью инсулиногенного индекса, представляющего собой отношение изменений показателей инсулина и глюкозы сыворотки крови от 0-й до 30-й минуты ПГТТ (Insulinogenic index: Ins (30–0)/Glc (30–0)) [8]. Для определения чувствительности к инсулину применяли индекс Мацуда [9]. Массу бета-клеток оценивали по соотношению уровня С-пептида к глюкозе сыворотки крови натощак [10]. Результаты исследования наглядно показали, что постбариатрические гипогликемии ассоциированы с высокой постпрандиальной активностью бета-клеток до операции ($p=0,002$), большей потерей массы тела ($p=0,031$) и, соответственно, большей чувствительностью тканей к инсулину после операции ($p<0,001$), но не с массой бета-клеток ($p=0,381$) [11]. Предоперационное повышение постпрандиальной активности бета-клеток было независимым предиктором возникновения гипогликемии после RYGB. Таким образом, проведение ПГТТ с определением инсулиногенного индекса перед операцией может быть полезным для выявления пациентов с риском развития постпрандиальных гипогликемий [11].

В 2014 г. В.К. Itariu и соавт. предложили использовать повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в предоперационном периоде в качестве фактора риска ПГГ [12], поскольку данный фактор повышает чувствительность тканей к инсулину и опосредованно способствует развитию гипогликемий. Однако других подтверждающих исследований проведено не было.

Установлено, что изменение постпрандиальной секреции энтеропанкреатических гормонов, влияющих на гомеостаз глюкозы, вносит вклад в развитие ремиссии сахарного диабета 2-го типа и возникновение постпрандиальных гипогликемий



у пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции [13–15]. ГПП-1 и глюкагон обладают противоположными свойствами, но имеют общего предшественника – проглюкагон. Если альфа-клетки секретируют глюкагон, то кишечные L-клетки продуцируют ГПП-1, ГПП-2, а также глицентин [16]. Секреция кишечных проглюкагоновых пептидов стимулируется питательными веществами и характеризует состояние L-клеток [17]. По-видимому, этот механизм регуляции ослабевает при ожирении и усиливается после проведения бариатрической операции [18].

Наряду с другими кишечными проглюкагоновыми пептидами глицентин принимает участие в регуляции метаболизма глюкозы [19]. С. Poitou и соавт. в ходе ТСП у пациентов, перенесших RYGB, выявляли постпрандиальные гипогликемии и изучали их взаимосвязь с проглюкагоновыми пептидами, в частности глюкагоном и глицентинном. В ходе ROC-анализа установлена обратная корреляция уровня глицентина натощак и постпрандиальной гликемии с разделительной точкой 17,2 пмоль/л для глицентина, превышение которой сопровождается ПГГ, с чувствительностью 85,7% и специфичностью 53,8%. Для ГПП-1, глюкагона, С-пептида подобная корреляция не была выявлена. Таким образом, глицентин натощак в перспективе также может быть использован для определения риска ПГГ [20].

Диагностика

В настоящее время клинические рекомендации по диагностике ПГГ отсутствуют. Характер гипогликемий варьирует от бессимптомных до тяжелых нейрогликопений, сопровождающихся неврологической симптоматикой вследствие нарушения поступления глюкозы в головной мозг.

Первым шагом в диагностике постбариатрических гипогликемий должен быть сбор клинического анамнеза, при этом особое внимание уделяется характеру и времени появления симптомов, а также их связи с приемом углеводсодержащей пищи. Не стоит забывать о лекарственных препаратах, способных спровоцировать падение гликемии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецептора ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, некоторые антибиотики и др.) [21].

Примечательно, что применяемые в качестве методов выявления постпрандиальной гипогликемии НМГ, ТСП и ПГТТ показывают существенные различия в результатах [22]. Провокационные пробы (ПГТТ и ТСП) могут быть использованы для выявления реактивной природы гипогликемий. Однако стандартизированный, легко воспроизводимый ПГТТ демонстрирует снижение гликемии

менее 2,8 ммоль/л через 2 часа после углеводной нагрузки (75 грамм глюкозы) у 12% здоровых лиц [23], поэтому его использование в качестве основного метода диагностики ПГГ сопряжено с риском гипердиагностики. ТСП на данный момент не стандартизирован, в качестве пищевой нагрузки используется твердая смешанная пища калорийностью 350 ккал (30% – липиды, 15% – белки, 55% – углеводы), также возможно употребление еды, аналогичной той, что спровоцировала предыдущие эпизоды гипогликемий [24]. ТСП более физиологичен в силу того, что при его выполнении в качестве нагрузки используется комбинация углеводов, белков и липидов [4]. При проведении ПГТТ и теста с жидкой смешанной пищей жидкость транзитом проходит через желудок и тонкую кишку, повышая риск развития раннего демпинг-синдрома, который обладает сходными с гипогликемией симптомами, в результате чего может быть ошибочно верифицирован. В клинической практике предпочтительно определение вариабельности гликемии в течение нескольких суток в привычных условиях, что возможно с помощью метода НМГ [25]. Стоит отметить, что у пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции, отмечается большая вариабельность гликемии с достижением как гипогликемических, так и гипергликемических значений [26, 27].

Ф. Halperin и соавт. провели сравнительный анализ диагностической ценности НМГ и ТСП, в ходе которого выявлены более высокие показатели чувствительности и специфичности НМГ в выявлении гипогликемий [27].

Применение НМГ у пациентов с ПГГ, перенесших шунтирующие бариатрические операции, в работе J.B. Nielsen и соавт. показало высокий уровень вариабельности гликемии и частоты эпизодов гипогликемии, в том числе бессимптомных [28].

В исследовании М. Rodríguez Flores и соавт. применяли НМГ в интерстициальной жидкости для выявления эпизодов гипогликемий, в том числе бессимптомных, в привычных жизненных условиях, а также для оценки эффективности терапии по следующим расчетным показателям: максимальное значение глюкозы, длительность постпрандиального пика глюкозы интерстициальной жидкости, средняя амплитуда вариабельности глюкозы. Так, у пациентки с постпрандиальными гипогликемиями, большими промежутками между основными приемами пищи и частым потреблением легкоусвояемых углеводов по результатам 3-дневного НМГ среднее значение глюкозы было $5,1 \pm 1,5$ ммоль/л (максимальное – 12,0 ммоль/л, минимальное – 2,6 ммоль/л), уровень гликемии от 2,6

до 3,9 ммоль/л составлял 15% времени, средняя длительность постпрандиальных пиков – 39 минут, а средняя амплитуда variability глюкозы – 3,6 ммоль/л. Была рекомендована модификация питания с употреблением углеводов с низким гликемическим индексом и исключением легкоусвояемых углеводов. При повторном мониторинге среднее значение глюкозы было $5,2 \pm 1,3$ ммоль/л (максимальное – 10,2 ммоль/л, минимальное – 3,4 ммоль/л), средняя длительность постпрандиальных пиков – 35 минут и средняя амплитуда variability глюкозы – 2,7 ммоль/л, то есть эпизоды гипогликемий не зафиксированы, отмечена тенденция к сокращению среднесуточной variability гликемии [29].

Таким образом, НМГ в интерстициальной жидкости в привычных условиях обладает большей диагностической ценностью по сравнению с периодическим измерением уровня гликемии глюкометром или ТСП [30]. Кроме того, данная методика позволяет отслеживать и документировать бессимптомные эпизоды гипогликемий, которые, согласно представленным данным, могут составлять более 50% от общего количества ПГГ.

С. Vaurs и соавт. выяснили, что пациенты с показателями глюкозы плазмы крови ниже 2,8 ммоль/л по данным ПГГТ имеют более низкие значения глюкозы в интерстициальной жидкости при проведении НМГ, чем лица с глюкозой плазмы крови более 2,8 ммоль/л [31].

Отметим: исследования, направленные на выявление ПГГ, возникших после оперативного вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, также применяются и в диагностике постпрандиальных аутоиммунных гипогликемий (болезнь Хирата и гипогликемии при моноклональных гаммапатиях). Кроме того, известно, что при инсулиноме могут быть диагностированы гипогликемии после еды, особенно после приема углеводов. В то же время описаны случаи диагностики инсулиномы у постбариатрических пациентов [32]. В связи с этим при подозрении на постпрандиальную гипогликемию важно исключать и тощаковую с помощью пробы с длительным голоданием.

Сегодня тест с 72-часовым голоданием остается золотым стандартом диагностики гипогликемии. У постбариатрических пациентов в большинстве случаев тощаковая гипогликемия не развивается. Критериями гиперинсулинемической гипогликемии служат уровень глюкозы венозной плазмы $< 3,0$ ммоль/л, инсулина плазмы ≥ 3 мкЕ/мл, С-пептида $\geq 0,6$ пг/л и бета-гидроксибутирата $\leq 2,7$ ммоль/л. Помимо этого необходимо исключить искусственную гипогликемию,

обусловленную приемом пероральных сахароснижающих препаратов, и аутоиммунные гипогликемии (инсулиновый аутоиммунный синдром, болезнь Хирата) путем определения субстанций медикаментов в пробе крови на фоне гипогликемии и уровня антител к инсулину [23, 33].

После лабораторного подтверждения гиперинсулинемического характера гипогликемии показаны инструментальные исследования для поиска инсулинпродуцирующей опухоли и/или подтверждения функциональной автономии бета-клеток поджелудочной железы.

Лечение

Цель лечения ПГГ в исходе билиопанкреатического шунтирования желудка – смягчение колебаний уровня постпрандиальной гликемии, снижение стимулированной секреции инсулина, для того чтобы в конечном итоге избежать эпизодов гипогликемий. Терапевтические возможности контроля ПГГ ограничены, обычно пациентам рекомендуют сбалансированное питание, представляющее собой прием пищи малыми порциями. Допускается ограниченное употребление углеводов, но только с низким гликемическим индексом, в комбинации с белками и липидами с высоким содержанием клетчатки [21, 24]. В отсутствие дефицита нутриентов прием пищи более 3–4 раз в день не рекомендован (таблица).

Т.А. Kellogg и соавт. оценили эффективность диетотерапии в борьбе с постбариатрическим поздним демпинг-синдромом: 25% пациентов достигли ремиссии симптомов через 1 месяц после изменения диеты, еще 25% отметили значительное улучшение состояния, более 30% – некоторое ослабление выраженности проявлений [34]. Кроме того, авторы сравнили эффективность приема высокоуглеводной и низкоуглеводной пищи (79 и 2% соответственно) в отношении уровня постпрандиальной гликемии и инсулинового ответа у пациентов с ПГГ и получили ожидаемый результат: снижение колебания гликемии и инсулинового ответа при низкоуглеводной диете [34, 35]. Однако назначение низкоуглеводной диеты не может быть решением проблемы ПГГ в силу низкой приверженности пациентов.

При неэффективности модификации питания возможно назначение медикаментозной терапии. Препаратом первой линии признана акарбоза, ингибитор альфа-глюкозидазы – фермента щеточной каймы кишечного эпителия, ответственного за гидролиз сложных углеводов до простых, что задерживает всасывание углеводов в тонкой кишке. Начальная доза препарата составляет 25 мг перед



едой, обычно 3 раза в сутки; разовая доза может повышаться до 100 мг. Лучший результат терапии акарбозой был показан в комбинации с диетическими рекомендациями в исследованиях P. Ritz и соавт. и J.P. Valderas и соавт. в виде снижения вариабельности гликемии, достоверно зафиксированного системой НМГ [36], а также снижения секреции инсулина и ГПП-1 [37]. Однако нередко акарбоза дает лишь частичный эффект, у пациентов сохраняются стойкие легкие гипо- и гипергликемии [36–38]. Кроме того, прием акарбозы лимитирован побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [33].

При недостаточной эффективности акарбозы могут быть назначены аналоги соматостатина, такие как октреотид и пасиреотид, приводящие к выраженному соматостатин-опосредованному ингибированию как инсулина и, возможно, ГПП-1, так и глюкагона. Октреотид также снижает постпрандиальную вазодилатацию, тем самым опосредованно замедляя перистальтику тонкой кишки. Начальная доза препарата составляет 50 мкг подкожно с титрацией до 500 мкг в сутки. При эффективности приема возможен перевод на пролонгированные формы (по 10–40 мг в месяц). Исследования показали снижение частоты постпрандиальных гипогликемий, но учащение гипергликемий [39, 40].

В качестве третьей линии терапии могут применяться диазоксид и блокаторы медленных кальциевых каналов. Действие диазоксида основано на открытии аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов бета-клеток поджелудочной железы. Это отключает кальциевые каналы, предотвращая поток ионов кальция в клетку, что в конечном счете приводит к ингибированию секреции инсулина [24]. Доза диазоксида составляет 3 мг на 1 кг массы тела в сутки* [33].

Действие блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как нифедипин и верапамил, заключается в прямом ингибирующем влиянии на внутриклеточное поступление ионов кальция через L-тип кальциевых каналов клеточных мембран [41]. Минимальной эффективной дозой нифедипина считается 30 мг в сутки, прием препарата начинают с 10 мг в сутки и титруют до максимально допустимой дозировки. При длительном приеме (более 5 месяцев) могут проявляться побочные эффекты препарата: головокружение, отеки голеней и набор массы тела [33]. Таким образом, вопрос эффективности и безопасности применения данной группы препаратов в лечении ПГГ остается дискуссионным [33].

Стоит отметить, что все вышеперечисленные группы лекарственных препаратов, кроме

Диетические рекомендации для пациентов, перенесших бариатрическую операцию

Диетические рекомендации	Продукты с низким гликемическим индексом
Употребление углеводсодержащих продуктов с низким гликемическим индексом	Крупы: цельнозерновой овес, пшеница, кукурузные отруби, овсяная каша
Употребление углеводов одновременно с белками/жирами	Мясо, рыба, яйца (красное мясо, нежирная рыба, моллюски, курица, индейка без кожи, яичные белки)
Употребление не более 30 г углеводов за один прием пищи	Молочные продукты: нежирное (обезжиренное) молоко, нежирный сыр, йогурт
Медленный прием пищи	Фрукты: яблоки, абрикосы, персики, виноград, вишня, клубника, ежевика, клюква
Отказ от употребления любых сахаросодержащих напитков, в том числе фруктовых соков	Орехи: миндаль, арахис, грецкие орехи, семена подсолнечника
Достаточный питьевой режим с употреблением жидкости не позднее 30 минут до приема пищи и не ранее 30 минут после него	Бобовые: спаржевая фасоль, нут, чечевица, зеленая фасоль
	Овощи: спаржа, капуста, брокколи, сельдерей, огурцы, шпинат, баклажан, тыква

акарбозы, могут также применяться у пациентов с инсулиномой в отсутствие возможности проведения оперативного лечения [42]. Введения глюкагона перед приемом пищи приведут к ранней постпрандиальной гипергликемии, еще большему увеличению стимулированной секреции инсулина и неотвратимому развитию гипогликемии на этом фоне [43]. Точно так же инъекция инсулина перед углеводной нагрузкой в попытке нивелировать раннюю постпрандиальную гипергликемию и последующую избыточную стимулированную секрецию эндогенного инсулина приведет к развитию более тяжелой гипогликемии в сравнении с инъекцией физиологического раствора [44].

Любопытно, что не только антагонисты рецепторов ГПП-1, но и их агонисты снижают частоту и длительность ПГГ. N. Abrahamsson и соавт. после подкожного введения лираглутида и эксенатида пациентам с постбариатрическими ПГГ обнаружили ослабление всех симптомов гипогликемий и снижение вариабельности уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, зафиксированное системой НМГ. Данный факт позволил предположить, что экзогенные агонисты рецепторов ГПП-1, формируя более стойкие связи с рецепторами в сравнении с эндогенным ГПП-1, усиливают реакцию глюкагона на гипогликемию, тем самым обеспечивая стабилизирующий эффект на уровень глюкозы, известный в терапии сахарного диабета [45].

J.P. Mordes и L.C. Alonso отмечают случаи развития стойкой ремиссии без применения медикаментозной терапии, что может быть связано с постепенным набором массы тела, закономерным увеличением инсулинорезистентности и возрастным снижением функции бета-клеток [33].

*Препарат на территории Российской Федерации не зарегистрирован.

У большинства пациентов с классическими проявлениями позднего демпинг-синдрома в исходе бариатрической шунтирующей операции оказывается эффективной модификация диеты и вышеизложенная терапия, при необходимости в разных комбинациях. Однако в случае развития тяжелых рефрактерных постпрандиальных гипогликемий, иногда с присоединением гипогликемий натощак, следует рассмотреть хирургические варианты коррекции данного состояния.

Реконструктивные операции, с успехом применяемые при развитии тяжелого раннего и позднего демпинг-синдромов после шунтирующих операций по поводу рака и язвы желудка, у бариатрических пациентов должны быть детально изучены с оценкой их эффективности и безопасности [46, 47]. Тактика выбора реконструктивной операции напрямую зависит от варианта первичной шунтирующей бариатрической операции. Был проведен ряд исследований по оценке эффективности реконструктивных операций после первичного RYGB у пациентов с развившимися тяжелыми, рефрактерными к комбинированному консервативному лечению постпрандиальными гипогликемиями [48–50]. В ходе ТСП, проводимого до реконструктивной операции и после нее, отмечалось увеличение минимального значения постпрандиальной гликемии выше 4,0 ммоль/л (до 4,4 ммоль/л по данным M.S. Svane), снижение секреции инсулина и ГПП-1 с одновременным повышением секреции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и грелина. Учитывая сохранность фундального отдела желудка и восстановление его функционирования в результате реконструктивной операции, возрастание секреции грелина закономерно и на фоне изменения характера секреции ГПП-1 и других гастроинтестинальных пептидов способствует набору массы тела. Кроме того, было высказано предположение о влиянии грелина на снижение глюкозозависимой секреции инсулина [51]. Увеличение концентрации ГИП, вероятно, связано с восстановлением пассажа питательных веществ через двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тощей кишки [52].

Оценку чувствительности периферических тканей к инсулину проводили с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа, предложенного R. Andres и соавт. в 1966 г. и разработанного K. DeFronzo и соавт. в 1979 г. [53]. Оказалось, что чувствительность периферических тканей к инсулину остается неизменной, несмотря на закономерный набор массы тела до 50% [54, 55].

В качестве оптимальной хирургической тактики при выполнении реконструктивных операций

после первичного бариатрического гастрощунтирования по Ру M.S. Svane и соавт. предлагают выполнение резекции желудочного мешка («малый желудок»), закрытие анастомоза по Ру в сочетании с формированием гастроэзофагеального анастомоза и тоще-тощекишечного анастомоза между проксимальным отделом тощей кишки и алиментарной петлей [54].

Реконструктивные операции, проводимые C.J. Lee и соавт. по методике с резекцией алиментарной петли, оказались неэффективными в отношении коррекции ПГГ. При этом был выявлен подъем уровня ГИП до 1000% после операции, который, несмотря на 70% снижение уровня ГПП-1, мог способствовать развитию неадекватной секреции инсулина и сохранению постпрандиальных гипогликемий на этом фоне [56, 57].

Учитывая данные о снижении гиперсекреции инсулина, ГПП-1, колебаний уровня глюкозы, а также исчезновении эпизодов ПГГ при кормлении через гастростому [55, 58], M.S. Svane и соавт. предлагают осуществлять пробное кормление через гастростомическую трубку для оценки ожидаемой эффективности планируемой реконструктивной операции после RYGB [51, 54, 55]. Быстрое снижение гиперсекреции инсулина при кормлении через гастростому и проведении реконструктивной операции указывает на отсутствие гиперплазии бета-клеток островков поджелудочной железы (функциональной автономии поджелудочной железы) как возможного этиологического фактора возникновения постбариатрических гипогликемий [59–61].

Бандажирование желудка, замедляющее его опорожнение, приводит к некоторому ослаблению симптомов ПГГ [62].

В настоящее время в силу малого числа и небольшой продолжительности исследований эффективность и безопасность данных методик для коррекции постбариатрических гипогликемий не доказаны, кроме того, в 100% описанных случаев наблюдается послеоперационный набор массы тела [63].

При недостижении ожидаемого снижения гиперсекреции инсулина путем реконструктивных операций единственным возможным методом коррекции гипогликемий остается частичная или полная панкреатэктомия. Однако данную операцию в качестве метода борьбы с рефрактерными гипогликемиями следует рассматривать в последнюю очередь, поскольку она не гарантирует прекращения симптомов гипогликемий и сопряжена с риском развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, в том числе инсулинозависимого сахарного диабета [63].



A.L. Macedo и соавт. в 2016 г. впервые опубликовали видеоматериал, демонстрирующий проведение роботизированной субтотальной панкреатэктомии по поводу рефрактерной гипогликемии в исходе бариатрического шунтирования. Данная методика характеризуется минимальной инвазивностью, что позволяет снизить интра- и послеоперационные риски [64]. Другие недавние исследования также показали преимущества минимально инвазивной хирургической тактики в отношении сроков реабилитации и отдаленных послеоперационных прогнозов [65–67].

Оптимальным методом лечения инсулиномы признается ее полное удаление, что может быть достигнуто путем энуклеации небольших очагов поражения, не затрагивающих общий панкреатический проток, а также с помощью частичной или полной панкреатэктомии, в зависимости от локализации и размеров опухоли. При высоких хирургических рисках может применяться радиочастотная, микроволновая абляция и абляция этанолом [68].

Отметим: несмотря на отсутствие рекомендаций по определению объема хирургического вмешательства при инсулиноме у бариатрических пациентов, частичная панкреатэктомия может быть предпочтительнее энуклеации. У пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции,

вероятность пролиферации и автономной гиперсекреции бета-клеток значительно выше, чем у пациентов со sporadической инсулиномой.

Заключение

Проблему ПГГ нельзя назвать исключительно бариатрической, но именно в хирургии ожирения она приобретает все большую актуальность в силу увеличения распространенности морбидного ожирения и, как следствие, частоты бариатрических операций, а также в связи с наличием ряда особенностей, отличающих постбариатрические постпрандиальные гипогликемии. Постбариатрические гипогликемии представляют собой своеобразный спектр, на одном полюсе которого находится поздний демпинг-синдром, в большинстве случаев купируемый коррекцией диеты, а на другом – тяжелые нейрогликопении с минимальным ответом на диетическую модификацию, этиология которых, как предполагается, связана с развитием функциональной автономии бета-клеток поджелудочной железы вследствие длительной избыточной стимуляции инкретинными гормонами желудочно-кишечного тракта. Необходимо дальнейшее изучение распространенности ПГГ, уточнение всех патогенетических звеньев ее возникновения и прогрессирования. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.Ю. Юкина – концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных, написание текста; М.О. Чернова – анализ литературы, сбор

и обработка данных, написание текста; Е.А. Трошина – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.В. Евдошенко – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.М. Платонова – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Юкина МЮ, Чернова МО, Трошина ЕА, Евдошенко ВВ, Платонова НМ. Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез (часть 1). Альманах клинической медицины. 2021;49. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029. [Yukina MYu, Chernova MO, Troshina EA, Evdoshenko VV, Platonova NM. [Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: prevalence and pathophysiology (part 1)]. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029.]
2. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, Brown TT. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. Obesity (Silver Spring). 2015;23(5):1079–1084. doi: 10.1002/oby.21042.
3. Sarwar H, Chapman WH 3rd, Pender JR, Ivanescu A, Drake AJ 3rd, Pories WJ, Dar MS. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. Obes Surg. 2014;24(7):1120–1124. doi: 10.1007/s11695-014-1260-8.
4. Pigeyre M, Vauris C, Raverdy V, Hanair H, Ritz P, Pattou F. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. Surg Obes Relat Dis. 2015;11(3):573–577. doi: 10.1016/j.soard.2014.12.004.
5. Nielsen JB, Pedersen AM, Gribsholt SB, Svensson E, Richelsen B. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2016;12(8):1562–1568. doi: 10.1016/j.soard.2016.04.017.
6. Karakelides H, Irving BA, Short KR, O'Brien P, Nair KS. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. Diabetes. 2010;59(1):89–97. doi: 10.2337/db09-0591.



7. Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Dalla Man C, Basu A, Vittone JL, Klee GG, Arora P, Jensen MD, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003;52(7):1738–1748. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1738.
8. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1967;46(3):323–335. doi: 10.1172/JCI105534.
9. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462–1470. doi: 10.2337/diacare.22.9.1462.
10. Meier JJ, Menge BA, Breuer TG, Müller CA, Tannapfel A, Uhl W, Schmidt WE, Schrader H. Functional assessment of pancreatic beta-cell area in humans. *Diabetes*. 2009;58(7):1595–1603. doi: 10.2337/db08-1611.
11. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gélé P, Vantuyghem MC, Caiazzo R, Pattou F. Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann Surg*. 2016;264(5):878–885. doi: 10.1097/SLA.0000000000001915.
12. Itariu BK, Zeyda M, Prager G, Stulnig TM. Insulin-like growth factor 1 predicts post-load hypoglycemia following bariatric surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94613. doi: 10.1371/journal.pone.0094613.
13. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;146(3):669–680. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.044.
14. Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):983–988. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.014.
15. Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, Vidal J. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc*. 2012;26(8):2231–2239. doi: 10.1007/s00464-012-2166-y.
16. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):513–548. doi: 10.1152/physrev.00013.2014.
17. Cavin JB, Couvelard A, Lebtahi R, Ducroc R, Arapis K, Voitellier E, Cluzeaud F, Gillard L, Hourseau M, Mikail N, Ribeiro-Parenti L, Kapel N, Marmuse JP, Bado A, Le Gall M. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology*. 2016;150(2):454–464.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.009.
18. Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger B, Nessenius F, Napitupulu M, Schulte FH, Steinert RE, Beglinger C. Gastric and intestinal satiation in obese and normal weight healthy people. *Physiol Behav*. 2014;129:265–271. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.02.043.
19. Raffort J, Lareyre F, Massalou D, Fénichel P, Panaïa-Ferrari P, Chinetti G. Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017;27(2):308–324. doi: 10.11613/BM.2017.034.
20. Poitou C, Bouaziz-Amar E, Genser L, Oupert JM, Lacorte JM, Le Beyec J. Fasting levels of glicentin are higher in Roux-en-Y gastric bypass patients exhibiting postprandial hypoglycemia during a meal test. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(7):929–935. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.014.
21. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
22. Øhrstrøm CC, Worm D, Hansen DL. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(2):345–351. doi: 10.1016/j.soard.2016.09.025.
23. Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia – primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4563–4565. doi: 10.1210/jc.2007-2260.
24. Melmed S, Williams RH. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011. 1897 p.
25. Abrahamsson N, Edén Engström B, Sundbom M, Karlsson FA. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):91–100. doi: 10.1530/EJE-14-0821.
26. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab*. 2011;37(4):274–281. doi: 10.1016/j.diabet.2011.04.003.
27. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes*. 2011;2011:869536. doi: 10.1155/2011/869536.
28. Nielsen JB, Abild CB, Pedersen AM, Pedersen SB, Richelsen B. Continuous Glucose Monitoring After Gastric Bypass to Evaluate the Glucose Variability After a Low-Carbohydrate Diet and to Determine Hypoglycemia. *Obes Surg*. 2016;26(9):2111–2118. doi: 10.1007/s11695-016-2058-7.
29. Rodríguez Flores M, Cruz Soto RC, Vázquez Velázquez V, Soriano Cortés RR, Aguilar Salinas C, García García E. Continuous glucose monitoring in the management of patients after gastric bypass. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):1–6. doi: 10.1530/EDM-18-0155.
30. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(3):564–569. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.003.
31. Vauras C, Brun JF, Bertrand M, Burcelin R, du Rieu MC, Anduze Y, Hanaire H, Ritz P. Post-prandial hypoglycemia results from a non-glucose-dependent inappropriate insulin secretion in Roux-en-Y gastric bypassed patients. *Metabolism*. 2016;65(3):18–26. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.020.
32. Mulla CM, Storino A, Yee EU, Lautz D, Sawney MS, Moser AJ, Patti ME. Insulinoma After Bariatric Surgery: Diagnostic Dilemma and Therapeutic Approaches. *Obes Surg*. 2016;26(4):874–881. doi: 10.1007/s11695-016-2092-5.
33. Mordes JP, Alonso LC. Evaluation, Medical Therapy, and Course of Adult Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Case Series. *Endocr Pract*. 2015;21(3):237–246. doi: 10.4158/EP14118.OR.
34. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, Buchwald H, Ikramuddin S. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(4):492–499. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005.
35. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, Bleumink G, Janssen I, de Boer H. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24(11):1850–1855. doi: 10.1007/s11695-014-1319-6.
36. Ritz P, Vauras C, Bertrand M, Anduze Y, Guillaume E, Hanaire H. Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(8):736–740. doi: 10.1089/dia.2011.0302.
37. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, Escalona M, Polak F, Maiz A. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg*. 2012;22(4):582–586. doi: 10.1007/s11695-011-0581-0.
38. Nadelson J, Epstein A. A rare case of non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *Case Rep Gastrointest Med*. 2012;2012:164305. doi: 10.1155/2012/164305.



39. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, Henning E, Holst JJ, Finan N. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):951–955. doi: 10.1530/EJE-11-1065.
40. de Heide LJ, Laskewitz AJ, Apers JA. Treatment of severe postRYGB hyperinsulinemic hypoglycemia with pasireotide: a comparison with octreotide on insulin, glucagon, and GLP-1. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(3):e31–e33. doi: 10.1016/j.soard.2013.11.006.
41. Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(10):583–590. doi: 10.1038/nrgastro.2009.148.
42. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wisanen R, Garcia L, Malik SA. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10(1):1–14. doi: 10.1016/j.orcp.2015.07.003.
43. Halperin F, Patti ME, Goldfine AB. Glucagon treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(9):1858–1860. doi: 10.1038/oby.2010.15.
44. Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-Gastric Bypass Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Fructose is a Carbohydrate Which Can Be Safely Consumed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3097–3102. doi: 10.1210/jc.2015-1283.
45. Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, Arlansson FA. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):885–889. doi: 10.1530/EJE-13-0504.
46. Ceppa EP, Ceppa DP, Omotosho PA, Dickerson JA 2nd, Park CW, Portenier DD. Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):641–647. doi: 10.1016/j.soard.2011.08.008.
47. Campos GM, Ziemelis M, Papanodis R, Ahmed M, Davis DB. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass: technique and utility for treatment of endocrine complications. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(1):36–43. doi: 10.1016/j.soard.2013.05.012.
48. Svane MS, Toft-Nielsen MB, Kristiansen VB, Hartmann B, Holst JJ, Madsbad S, Bøjsen-Møller KN. Nutrient re-routing and altered gut-islet cell crosstalk may explain early relief of severe postprandial hypoglycaemia after reversal of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabet Med.* 2017;34(12):1783–1787. doi: 10.1111/dme.13443.
49. Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, Sirinvaravong S, Han JY, Campos GM. Roux en Y gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Mol Metab.* 2018;9:15–27. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.011.
50. Qvigstad E, Gulseth HL, Risstad H, le Roux CW, Berg TJ, Mala T, Kristinsson JA. A novel technique of Roux-en-Y gastric bypass reversal for postprandial hyperinsulinemic hypoglycaemia: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;21:91–94. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.02.033.
51. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmayer M, Kahn SE, Cummings DE, Tschöp MH, D'Alessio D. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes.* 2010;59(9):2145–2151. doi: 10.2337/db10-0504.
52. Cavin JB, Bado A, Le Gall M. Intestinal Adaptations after Bariatric Surgery: Consequences on Glucose Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(5):354–364. doi: 10.1016/j.tem.2017.01.002.
53. Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;6(2):19–23. doi: 10.14341/2071-8713-5313. [Mayorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR. [Methods for quantitative assessment of insulin resistance]. *Obesity and Metabolism.* 2009;6(2):19–23. Russian. doi: 10.14341/2071-8713-5313.]
54. Svane MS, Toft-Nielsen MB, Kristiansen VB, Hartmann B, Holst JJ, Madsbad S, Bøjsen-Møller KN. Nutrient re-routing and altered gut-islet cell crosstalk may explain early relief of severe postprandial hypoglycaemia after reversal of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabet Med.* 2017;34(12):1783–1787. doi: 10.1111/dme.13443.
55. Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, Sirinvaravong S, Han JY, Campos GM. Roux en Y gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Mol Metab.* 2018;9:15–27. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.011.
56. Lee CJ, Brown T, Magnuson TH, Egan JM, Carlson O, Elahi D. Hormonal response to a mixed-meal challenge after reversal of gastric bypass for hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):E1208–E1212. doi: 10.1210/jc.2013-1151.
57. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept.* 2003;114(2–3):115–121. doi: 10.1016/s0167-0115(03)00111-3.
58. McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1851–1855. doi: 10.1210/jc.2009-1628.
59. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005;353(3):249–254. doi: 10.1056/NEJMoa043690.
60. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, Hanto DW, Callery M, Arky R, Nose V, Bonner-Weir S, Goldfine AB. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia.* 2005;48(11):2236–2240. doi: 10.1007/s00125-005-1933-x.
61. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1554–1559. doi: 10.2337/dc06-0392.
62. Sendino O, Fernández-Esparrach G, Solé M, Colomo L, Pellisé M, Llach J, Navarro S, Bordas JM, Ginès A. Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2010;42(12):877–881. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.009.
63. Mala T. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgical treatment. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(6):1220–1225. doi: 10.1016/j.soard.2014.01.010.
64. Macedo AL, Hidal JT, Marcondes W, Mauro FC. Robotic Near-Total Pancreatectomy for Nesidioblastosis after Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2016;26(12):3082–3083. doi: 10.1007/s11695-016-2318-6.
65. Hu M, Zhao G, Luo Y, Liu R. Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases. *Surg Endosc.* 2011;25(12):3831–3837. doi: 10.1007/s00464-011-1800-4.
66. Daouadi M, Zureikat AH, Zenati MS, Choudry H, Tsung A, Bartlett DL, Hughes SJ, Lee KK, Moser AJ, Zeh HJ. Robot-assisted minimally invasive distal pancreatectomy is superior to the laparoscopic technique. *Ann Surg.* 2013;257(1):128–132. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825fff08.
67. Antonakis PT, Ashrafian H, Martinez-Isla A. Pancreatic insulinomas: Laparoscopic management. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(16):1197–1207. doi: 10.4253/wjge.v7.i16.1197.
68. Chen OT, Dojki FK, Weber SM, Hinshaw JL. Percutaneous Microwave Ablation of an Insulinoma in a Patient with Refractory Symptomatic Hypoglycemia. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(7):1378–1381. doi: 10.1007/s11605-015-2831-2.



Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: diagnosis and treatment (part 2)

M.Yu. Yukina¹ • M.O. Chernova¹ • E.A. Troshina¹ • V.V. Evdoshenko^{2,3} • N.M. Platonova¹

The causes of postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) in patients who have undergone an upper gastrointestinal tract surgery are still a matter of debate in the scientific community. Low postoperative body mass index, high postprandial beta-cell activity before the surgery, and younger age are all have been associated with higher PHH risk. It is hypothesized that the insulin-like growth factor-1 increases the tissue sensitivity to insulin and indirectly promotes the development of hypoglycemia. An increase in postprandial secretion of enteropancreatic hormones is still considered to be the main reason for PHH manifestation; however, a particular contribution has been ascribed to glycyntin, which could be used as a marker of PHH risk in the future.

At present, there are no clinical guidelines for the diagnosis of PHH. Undoubtedly, the first step in this direction should be the collection of the disease history. The provocative tests have been proposed for the detection of PHH. Today, the 72-hour fast test is still the gold standard in the diagnosis of hypoglycemia. However, most post-bariatric patients do not have fasting hypoglycemia, and insulinoma is extremely rare in this patient category. The use of a prolonged oral glucose tolerance test as the main method is associated with a risk of a false diagnosis, because about 12% of healthy individuals may have their glycemic levels at below 2.8 mmol/l. The mixed meal test has not been validated yet. The best results in the assessment of glucose variability have been obtained with “real time” continuous glucose monitoring the interstitial fluid for several days.

The goal of PHH treatment is to reduce the stimulated insulin secretion. First of all, patients are

advised to eat small meals consisting of carbohydrates with a low glycemic index in combination with proteins and lipids, with high fiber content. Should the nutritional modification be ineffective, it is possible to prescribe medical treatment, such as acarbose or somatostatin analogs. Diazoxide and slow calcium channel blockers can be used as the third line of therapy. A recent study has suggested that exogenous agonists of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors by stronger bonds with receptors, compared to those with endogenous GLP-1, could enhance glucagon response to hypoglycemia, thereby stabilizing glucose levels. In severe refractory PHH, reconstructive surgery and gastric banding are to be considered. If the expected decrease in insulin hypersecretion by reconstructive surgery is not achieved, partial or complete pancreatectomy remains the only possible approach to prevent hypoglycemia. However, due to the small number and short duration of the studies, effectiveness and safety of these techniques for PHH treatment have not yet been proven.

Key words: bariatric surgery, postprandial hypoglycemia, insulin, reconstructive surgery

For citation: Yukina MYu, Chernova MO, Troshina EA, Evdoshenko VV, Platonova NM. Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: diagnosis and treatment (part 2). *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(5):305–314. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-030.

Received 29 April 2021; revised 6 June 2021; accepted 7 June 2021; published online 21 June 2021

Marina Yu. Yukina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>
✉ 11 Dm. Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Maria O. Chernova – Resident¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Vladimir V. Evdoshenko – MD, PhD, Head of the Clinical Center for Surgery of Overweight and Metabolic Disorders²; Professor, Chair of Experimental and Clinical Surgery, Biomedical Faculty³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>

Nadezhda M. Platonova – MD, PhD, Head of Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions

M.Yu. Yukina, the paper concept and design, data collection and management, text writing; M.O. Chernova, literature analysis, data collection and management, text writing; E.A. Troshina, text editing, approval of the final version of the manuscript; V.V. Evdoshenko, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.M. Platonova, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹National Medical Research Center for Endocrinology; 11 Dm. Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology; 27 Ol'khovskaya ul., Moscow, 105066, Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Ассоциация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с риском развития ожирения у жителей Московского региона

Погожева А.В.^{1,2} • Сорокина Е.Ю.^{1,2}

Погожева Алла Владимировна – канд. мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории демографии и эпидемиологии питания¹, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4619-291X>
✉ 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 698 53 80. E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Сорокина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории демографии и эпидемиологии питания¹, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>. E-mail: sorokina@ion.ru

Актуальность. У жителей Нигерии и Китая установлен вклад полиморфизмов гена адипонектина (*ADIPOQ*, расположен на хромосоме 3q27) в риск формирования избыточной массы тела и ожирения, а в европейской популяции показана их ассоциация с риском артериальной гипертензии.

Цель – выявить ассоциации полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с избыточной массой тела и ожирением у жителей Московского региона.

Материал и методы. Идентификация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* проведена у 222 человек (140 женщин и 82 мужчины) в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Московском регионе. Генотипирование выполняли с применением аллельспецифичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad, США) и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Для оценки связи генетических полиморфизмов с избыточной массой тела и ожирением проведены исследования по типу «случай/контроль»: в группу «случай» были включены обследуемые с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и выше, в группу «контроль» – менее 30 кг/м².

Результаты. Частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у обследуемых Московского региона была одинаковой у мужчин и женщин и равнялась в среднем 26,8%. Сравнение носителей генотипов CC и GG полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у мужчин показало статистически значимую связь генотипа GG с величиной ИМТ

($p=0,04$). Не было обнаружено статистически значимых различий между антропометрическими показателями (ИМТ, жировая масса тела) у носителей разных генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*. Не было выявлено влияния изученных полиморфизмов на уровень глюкозы и липидный спектр сыворотки крови.

Заключение. Частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у обследуемых Московского региона соответствовала аналогичным показателям по России и европейским странам. У жителей Москвы полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ* (аллель G) вносит свой вклад в риск развития ожирения при гомозиготном носительстве (генотип GG). Ассоциация полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* с величиной ИМТ не обнаружена, в связи с этим данный полиморфизм не может рассматриваться в качестве генетического маркера риска формирования ожирения.

Ключевые слова: ожирение, адипонектин, полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ*, полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ*

Для цитирования: Погожева АВ, Сорокина ЕЮ. Ассоциация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с риском развития ожирения у жителей Московского региона. Альманах клинической медицины. 2021;49(5):315–322. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-038.

Поступила 12.07.2021; доработана 12.08.2021; принята к публикации 19.08.2021; опубликована онлайн 10.09.2021

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Вклад генетических полиморфизмов в риск развития избыточной массы тела и ожирения подтвержден результатами многочисленных исследований. В настоящее время в фокусе внимания

исследователей – полиморфизмы гена адипонектина (*ADIPOQ*), расположенного на хромосоме 3q27.

Гормон адипонектин секретируется из жировой ткани в кровоток, где его содержание



составляет в среднем 10–16 мкг/мл [1, 2]. В отношении физиологической роли адипонектина известно, что он обладает антиатерогенным эффектом, противовоспалительными свойствами, регулирует метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами [2–4]. Концентрация адипонектина в сыворотке крови отрицательно связана с индексом массы тела (ИМТ), отношением окружности талии к окружности бедер, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и инсулина натощак, гомеостатической модельной оценкой инсулинорезистентности, дислипидемией и наличием избыточной массы тела/ожирения [2, 5, 6]. Установлено также, что секреция адипонектина снижается при ожирении и увеличивается при истощении [7]. Получены данные, согласно которым уменьшение массы тела у пациентов, страдающих ожирением, при переходе на низкокалорийную диету способствует повышению концентрации адипонектина в плазме крови [3, 8].

В литературе нет единого мнения о связи полиморфизмов гена *ADIPOQ* с риском развития ожирения. Наиболее изучен в этом плане промоторный полиморфизм rs266729, представляющий собой однонуклеотидную замену цитозина на гуанин. При обследовании взрослых американцев европейского происхождения выявлена связь этого полиморфизма с низким уровнем адипонектина в крови, но не обнаружено связи с избыточной массой тела и ожирением [9]. Данные обследования российских женщин в возрасте 35–55 лет также не установили наличия ассоциации полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* с абдоминальным ожирением [10]. Однако исследователи из Италии и Португалии показали, что генотипы CG/GG связаны со значительно более низкими уровнями адипонектина в плазме крови и более высокими уровнями фактора некроза опухоли- α по сравнению с генотипом CC ($p=0,034$), а уровни адипонектина ниже при увеличении ИМТ ($p=0,001$) [11, 12]. Наряду с этим у европейцев с полиморфизмом rs266729 выявлен повышенный риск развития артериальной гипертензии [13]. У жителей Нигерии носительство генотипа GG варианта полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциируется с большей величиной окружности талии, обхвата бедер и ИМТ, чем у носителей других генотипов данного гена [14]. Метаанализ публикаций, посвященных изучению этого полиморфизма, показал, что аллель G связан с риском развития ожирения у населения Китая [15]. Более поздний метаанализ не выявил никакой

зависимости полиморфизма *ADIPOQ* rs266729 с метаболическим синдромом в китайской популяции [16].

Полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ* менее изучен, и связь его с уровнем адипонектина оценивается неоднозначно. В одних работах этот полиморфизм ассоциирован с низким уровнем адипонектина и вносит свой вклад в риск развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа [17, 18], в других исследованиях (азиатские популяции) такой связи выявлено не было [19]. В Российской Федерации влияние этих полиморфизмов на риск формирования избыточной массы тела и ожирения остается практически не изученным.

Цель – выявление ассоциации полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена *ADIPOQ* с избыточной массой тела и ожирением у жителей Московского региона.

Материал и методы

Обследовано 222 человека (140 женщин и 82 мужчины) в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Московском регионе и наблюдавшихся в консультативно-диагностическом центре «Здоровое питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Антропометрические измерения проводили с использованием сертифицированных весов и ростометров. ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг) / рост (м)². Для анализа полученной величины ИМТ использовали следующие критерии: менее 18,5 – недостаточная масса тела; от 18,5 до 24,9 – нормальная масса тела; от 25 до 29,9 – избыточная масса тела; более 30 – ожирение.

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного и углеводного обмена, определяли с помощью анализатора ABX PENTRA 400 (HORIBA ABX SAS, Франция) в автоматическом режиме.

Генотипирование при изучении полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* выполняли у 200 человек (140 женщин и 60 мужчин), а полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* – у 215 (133 женщины и 82 мужчины).

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из Buccal epithelial cells стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, затем ее сорбировали на покрытые силикагелем магнитные частицы, осуществляли отмывку этиловым спиртом и на конечном этапе проводили элюцию в буферный раствор. Для этого использовали набор реагентов РеалБест ДНК-экстракция 3 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск,



Россия) по протоколу производителя. Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции ерMotion 5075 (Eppendorf, Германия).

Генотипирование проводили с применением аллельспецифичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad, США) и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Использованы следующие праймеры и зонды [19]:

- для идентификации полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*:
 - ✓ прямой праймер – АТТСТГТТТТGGATGTCTTGTTG, обратный праймер – СТТGGACTTTCTTGGCACG;
 - ✓ проба 1 – (FAM) АТCCTGCCCTTCAA-(RTQ1), проба 2 – (R6G) TCCTGCGCTTCAA-(BHQ2);
- Для идентификации полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*:
 - ✓ прямой праймер – TGTCTTGTGAAGTTGGTGCTG, обратный праймер – GACTTTCTTGGCACGCTCAT;
 - ✓ проба 1 – (FAM) TGAATTAAATTACGACCCC-(RTQ1);
 - ✓ проба 2 – (R6G) TGAATTAAACTACGACCCC-(BHQ2).

Температура отжига при проведении амплификации составляла -56 °С.

Для оценки связи генетических полиморфизмов с избыточной массой тела и ожирением проводили исследования по типу «случай/контроль». При этом для расчета размера выборки использовали программу Epi info™ (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Обследуемые были разделены на две группы: «случай» – страдающие ожирением (ИМТ ≥ 30) и «контроль» – с ИМТ менее 30.

Этическая экспертиза. Взятие биологических образцов производили после подписания участниками исследования информированного согласия. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Проведение исследований одобрено Ученым советом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в 2017 г. при утверждении НИР № 0529-2016-0024.

Статистическую обработку результатов (расчет частот встречаемости генотипов, аллелей) проводили с использованием пакета программ SPSS 20. Для описания количественных переменных рассчитывали средние арифметические отклонения и стандартные ошибки средних ($M \pm m$). Нормальность распределений количественных переменных проверяли с помощью критерия

Колмогорова – Смирнова. Для сравнения количественных переменных в двух группах применяли t-критерий Стьюдента или t-критерий Стьюдента для неравных дисперсий – в случае если дисперсии в двух группах различались. Связь генетических полиморфизмов с риском формирования избыточной массы тела и ожирения оценивали в значениях показателя соотношения шансов (ОШ). Для расчета ОШ с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) использовали формулу расчета относительного риска (ОР) при помощи программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). ОШ > 1 рассматривали как положительную ассоциацию («фактор повышенного риска») и ОШ < 1 – как отрицательную ассоциацию («фактор пониженного риска»). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ*

Частота встречаемости минорного аллеля G равнялась 26,8%, при этом статистически значимых различий между мужчинами (26,7%) и женщинами (26,8%) не обнаружено (табл. 1). Результаты генотипирования полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* при проведении исследований по типу «случай/контроль» показали, что частота встречаемости минорного аллеля G в группе всех обследуемых с ожирением (27,5%) была на 2,2% выше, чем в группе с нормальной массой тела (25,3%), но и это увеличение не достигало уровня статистической значимости (табл. 2). Анализ данных генотипирования у мужчин и женщин также не выявил статистически значимой ассоциации аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*

Таблица 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона

Генотип, абс. (%)			Аллель, %	ОШ (ДИ), p Аллель риска G
CC	CG	GG	G	
Все обследованные (n = 200)				
116 (58,0)	61 (30,5)	23 (11,5)	26,8	
Мужчины (n = 60)				
34 (56,7)	20 (33,3)	6 (10,0)	26,7	1,00 (0,62–1,63), p = 0,98
Женщины (n = 140)				
82 (58,6)	41 (29,3)	17 (12,1)	26,8	

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

**Таблица 2.** Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона в зависимости от индекса массы тела

ИМТ, кг/м ²	Генотип, абс. (%)			Аллель, % G	ОШ (ДИ), p Аллель риска G	ОШ (ДИ), p CC<->GG
	CC	CG	GG			
Все обследованные (n = 200)						
ИМТ < 30 (n = 71)	39 (54,9)	28 (39,4)	4 (5,7)	25,3	1,1 (0,70–1,78), p=0,63	2,4 (0,76–7,5), p=0,12
ИМТ ≥ 30 (n = 129)	77 (59,7)	33 (25,6)	19 (14,7)	27,5		
Мужчины (n = 60)						
ИМТ < 30 (n = 26)	15 (57,7)	11 (42,3)	0	21,2	1,7 (0,71–3,86), p=0,23	10,3 (0,53–197,9), p=0,04
ИМТ ≥ 30 (n = 34)	19 (55,9)	9 (26,5)	6 (17,6)	30,8		
Женщины (n = 140)						
ИМТ < 30 (n = 45)	24 (53,3)	17 (37,8)	4 (8,9)	27,7	0,9 (0,53–1,63), p=0,79	1,34 (0,39–4,54), p=0,63
ИМТ ≥ 30 (n = 95)	58 (61,1)	24 (25,3)	13 (13,6)	26,3		

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов

Таблица 3. Антропометрические и биохимические показатели жителей Московского региона в зависимости от генотипов полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*, M ± m

Показатель	Генотип*	
	CC	CG+GG
ИМТ, кг/м ²	35,8 ± 0,98	35,6 ± 1,42
Жировая масса, %	36,2 ± 1,58	32,0 ± 2,40
Глюкоза, моль/л	5,7 ± 0,12	6,1 ± 0,32
Триглицериды, ммоль/л	1,58 ± 0,20	1,48 ± 0,14
Холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,85	5,6 ± 0,24
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,43 ± 0,94	1,91 ± 0,47
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92 ± 0,18	2,86 ± 0,38

ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

* Межгрупповые различия показателей не были статистически значимыми для всех сравнений (p > 0,05)

с ожирением. Однако сравнение носителей генотипов CC и GG у мужчин показало статистически значимую связь генотипа GG с ИМТ (см. табл. 2).

Анализ результатов антропометрических и биохимических исследований (табл. 3) показал отсутствие статистически значимых различий между носителями разных генотипов полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови обследованных, имеющих мутантный

аллель, был в 1,3 раза ниже, чем у людей с генотипом CC, но и эти различия не были статистически значимыми.

Полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ*

Как видно из данных табл. 4, частота встречаемости минорного аллеля G составила в целом 8,6%, при этом у мужчин данный показатель регистрировался вдвое чаще, чем у женщин (p = 0,037). Что касается результатов генотипирования полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* при проведении исследований по типу «случай/контроль», частота встречаемости минорного аллеля G не различалась в зависимости от наличия ожирения или от пола (табл. 5). Таким образом, носительство аллеля G, а также генотипа GG полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* не было связано с риском развития ожирения у жителей г. Москвы.

Не обнаружено статистически значимых различий между носителями разных генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* в зависимости от антропометрических показателей (ИМТ, жировая масса), показателей липидного обмена, содержания глюкозы в сыворотке крови (табл. 6).

Обсуждение

Результаты изучения полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* у обследуемых Московского региона показали, что частота встречаемости минорного аллеля G была одинаковой у мужчин и женщин и равнялась в среднем 26,8%. Это сопоставимо с данными по Российской Федерации (20–30%) [10] и Европе (25–33,1%) [11, 20], но выше,



чем в азиатских странах – 23,6% (согласно данным базы Национального центра биотехнологической информации США (NCBI); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs266729>).

Частота встречаемости минорного аллеля G в группе всех обследуемых с ожирением (27,5%) была аналогичной таковой в группе людей с нормальной массой тела (25,3%). Вместе с тем сравнение носителей генотипов CC и GG у мужчин показало статистически значимую связь генотипа GG с ожирением. Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов, выявивших связь носительства генотипа GG варианта полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* с большей величиной окружности талии, обхвата бедер и ИМТ, чем у носителей других генотипов этого гена [14]. В работах китайских авторов аллель G и генотип GG этого полиморфизма сопряжены с риском развития ожирения и метаболического синдрома [11, 15]. А в отдельных исследованиях из Мексики и России ассоциации между аллелем G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* и ожирением не установлено [5, 10].

Опубликованы работы, где установлено наличие ассоциации генотипа GG полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* с низкой концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови, повышенным риском ожирения и метаболического синдрома [11]. При этом многие авторы отмечают особую роль высокомолекулярного адипонектина в реализации основных биологических функций этого белка. Считается, что по сравнению с общим адипонектином высокомолекулярный обладает

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у взрослых жителей Московского региона

Генотип, абс. (%)			Аллель, %	ОШ (ДИ), p
AA	AG	GG	G	
Все обследованные (n = 215)				
179 (83,3)	35 (16,2)	1 (0,5)	8,6	
Мужчины (n = 82)				
62 (75,6)	20 (24,4)	0	12,2	2,03 (1,03–4,00), p = 0,037
Женщины (n = 133)				
117 (88,0)	15 (11,2)	1 (0,8)	6,4	

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

большой метаболической активностью, участвуя в подавлении окислительного стресса, воспалительных процессов, стимулируя продукцию NO₂ в клетках эндотелия, а его низкая концентрация ассоциируется с высоким риском сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [6, 10, 21].

Высокомолекулярный адипонектин характеризуется антиатерогенными, противовоспалительными и антидиабетическими свойствами, обусловленными его влиянием на уровень ХС ЛПВП [21]. В проведенных нами исследованиях не было отмечено статистически значимых различий между носителями разных генотипов полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ*. Уровень ХС

Таблица 5. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона в зависимости от индекса массы тела

ИМТ, кг/м ²	Генотип, абс. (%)			Аллель, %	ОШ (ДИ), p	ОШ (ДИ), p
	AA	AG	GG	G	Аллель риска G	AA<->GG
Все обследованные (n = 215)						
ИМТ < 30 (n = 81)	66 (81,5)	15 (18,5)	0	9,3	0,9 (0,44–1,74), p = 0,70	1,8 (0,39–43,7), p = 0,44
ИМТ ≥ 30 (n = 134)	113 (84,4)	20 (14,9)	1 (0,7)	8,2		
Мужчины (n = 82)						
ИМТ < 30 (n = 37)	25 (67,6)	12 (32,4)	0	16,2	0,5 (0,19–1,30), p = 0,15	0,7 (0,01–35,4), p = 1,00
ИМТ ≥ 30 (n = 45)	37 (82,2)	8 (17,8)	0	8,9		
Женщины (n = 133)						
ИМТ < 30 (n = 44)	41 (93,2)	3 (6,8)	0	3,4	2,4 (0,67–8,6), p = 0,16	1,6 (0,06–40,8), p = 0,46
ИМТ ≥ 30 (n = 89)	76 (85,4)	12 (13,5)	1 (1,1)	7,8		

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов

**Таблица 6.** Антропометрические и биохимические показатели жителей Московского региона в зависимости от генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*, M ± m

Показатель	Генотип*	
	AA	AG+GG
ИМТ, кг/м ²	34,8 ± 0,81	36,1 ± 2,71
Жировая масса, %	32,1 ± 1,60	32,9 ± 4,24
Глюкоза, моль/л	5,9 ± 0,18	6,0 ± 0,13
Триглицериды, ммоль/л	1,4 ± 0,10	1,5 ± 0,26
Холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,85	5,9 ± 0,28
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,1 ± 0,48	1,6 ± 0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,18	2,9 ± 0,28

ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

* Межгрупповые различия показателей не были статистически значимыми для всех сравнений ($p > 0,05$)

ЛПВП в сыворотке крови обследованных, имеющих мутантный аллель, был в 1,3 раза ниже, чем у людей с генотипом CC, но эти различия не были статистически значимыми.

Что касается полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона, минорный аллель G встречался у мужчин с частотой 12,2%, что сопоставимо с данными по Европе. Так, согласно данным базы NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs16861194>), в европейских странах этот показатель составляет 12–14%, в азиатском регионе он выше: в Китае регистрируется на уровне 18,5%, в Японии – 26,2% [22, 23].

Дополнительная информация

Финансирование

Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. (тема № 0529-2016-0024).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература / References

1. Терещенко ИВ, Каменских ЯА, Сулина АА. Адипонектин в норме и патологии. Терапевтический архив. 2016;88(12):126–132. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132. [Tereshchenko IV, Kamenskikh YaA, Suslina AA. [Adiponectin in health and disease]. *Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2016;88(12):126–132. Russian. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132.]
2. Larifla L, Rambhojan C, Joannes MO, Maimaitiming-Madani S, Donnet JP, Marianne-Pépin T, Chout R, Roussel R, Foucan L. Gene polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and risk of hypertriglyceridemia and metabolic

Мы не обнаружили статистически значимых различий между антропометрическими показателями (ИМТ, жировая масса тела) у носителей разных генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ*, что подтверждает отсутствие ассоциации этого полиморфизма с ожирением. Не было выявлено и влияния данного полиморфизма на уровень глюкозы и липидный спектр сыворотки крови. Отсутствие связи генотипов полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* с риском возникновения ожирения может быть обусловлено влиянием других факторов: другими генотипами гена *ADIPOQ*, ген-генными взаимодействиями, наличием мутантных аллелей гена *FTO* и др. [2, 24].

Заключение

У жителей Московского региона частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* составляла в среднем 26,8%, что соответствует аналогичным показателям по России и Европе и выше, чем в азиатских странах. У жителей Москвы полиморфизм rs266729 гена *ADIPOQ* (аллель G) вносит свой вклад в риск развития ожирения при гомозиготном носительстве (генотип GG) ($p = 0,04$).

Частота встречаемости минорного аллеля G полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* у жителей Московского региона сопоставима с показателями в европейских странах и ниже, чем в странах азиатского региона. Ассоциации полиморфизма rs16861194 гена *ADIPOQ* с величиной ИМТ нами не обнаружено. Полиморфизм rs16861194 гена *ADIPOQ* не может рассматриваться в качестве генетического маркера риска развития ожирения у взрослого населения г. Москвы. ©

Участие авторов

А.В. Погожева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Е.Ю. Сорокина – проведение молекулярно-генетических исследований, анализ и интерпретация полученных результатов. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



- syndrome in Afro-Caribbeans. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163421. doi: 10.1371/journal.pone.0163421.
3. Петренко ЮВ, Герасимова КС, Новикова ВП. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатрия*. 2019;10(2):83–87. doi: 10.17816/PED10283-87. [Petrenko YuV, Gerasimova KS, Novikova VP. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. *Pediatrics*. 2019;10(2):83–87. Russian. doi: 10.17816/PED10283-87.]
 4. Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, Christopher T, Lopez B, Chan L, Goldstein B, Ma XL. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(3):413–419. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.10.014.
 5. Peralta Romero JJ, Karam Araujo R, Burguete García AI, Estrada Velasco BI, López Islas C, Figueroa Arredondo PMDC, Valladares Salgado A, Cruz M. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: association with overweight/obesity in Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(1):26–33. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.02.002.
 6. He J, Stryjecki C, Reddon H, Peralta-Romero J, Karam-Araujo R, Suarez F, Gomez-Zamudio J, Burguete-García A, Alyass A, Cruz M, Meyre D. Adiponectin is associated with cardio-metabolic traits in Mexican children. *Sci Rep*. 2019;9(1):3084. doi: 10.1038/s41598-019-39801-2.
 7. Hwang JY, Park JE, Choi YJ, Huh KB, Chang N, Kim WY. Carbohydrate intake interacts with SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene to affect fasting blood glucose, HbA1C, and HDL cholesterol in Korean patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2013;32(3):143–150. doi: 10.1080/07315724.2013.791795.
 8. Gajewska J, Kuryłowicz A, Ambroszkiewicz J, Mierzejewska E, Chelchowska M, Szamotulska K, Weker H, Puzianowska-Kuźnicka M. ADIPOQ -11377C>G Polymorphism increases the risk of adipokine abnormalities and child obesity regardless of dietary intake. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):122–129. doi: 10.1097/MPG.0000000000000900.
 9. Warodomwicht D, Shen J, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province MA, An P, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, Ordovas JM. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(3):510–517. doi: 10.1038/oby.2008.583.
 10. Бровин ДЛ, Драчева КВ, Пантелеева АА, Беляева ОД, Пчелина СН, Баженова ЕА, Каронова ТЛ, Колодина ДА, Полякова ЕА, Волкова АР, Козлова СН, Беркович ОА, Баранова ЕИ. Варианты гена адипонектина (ADIPOQ) rs2441766 и rs266729: ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. *Медицинская генетика*. 2019;18(1):25–34. doi: 10.25557/2073-7998.2019.01.25-34. [Brovina DL, Dracheva KV, Panteleeva AA, Belyaeva OD, Pchelina SN, Bazhenova EA, Karonova TL, Kolodina DA, Polyakova EA, Volkova AR, Kozlova SN, Berkovich OA, Baranova EI. [Gene ADIPOQ variants rs2441766 and rs266729: association with concentration of adiponectin (total and high molecular weight adiponectin), abdominal obesity and metabolic syndrome in women]. *Medical Genetics*. 2019;18(1):25–34. Russian. doi: 10.25557/2073-7998.2019.01.25-34.]
 11. Divella R, Daniele A, Mazzocca A, Abbate I, Casamassima P, Caliandro C, Ruggeri E, Naglieri E, Sabbà C, De Luca R. ADIPOQ rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer. *J Cancer*. 2017;8(6):1000–1008. doi: 10.7150/jca.17515.
 12. Nascimento H, Vieira E, Coimbra S, Catarino C, Costa E, Bronze-da-Rocha E, Rocha-Pereira P, Carvalho M, Ferreira Mansilha H, Rêgo C, Dos Santos R, Santos-Silva A, Belo L. Adipokine gene single-nucleotide polymorphisms in Portuguese obese adolescents: Associations with plasma concentrations of adiponectin, resistin, IL-6, IL-1β, and TNF-α. *Child Obes*. 2016;12(4):300–313. doi: 10.1089/chi.2015.0235.
 13. Fan W, Qu X, Li J, Wang X, Bai Y, Cao Q, Ma L, Zhou X, Zhu W, Liu W, Ma Q. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:41683. doi: 10.1038/srep41683.
 14. Ogundele OE, Adekoya KO, Osinubi AA, Awofala AA, Oboh BO. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2018;19(2):123–127. doi: 10.1016/j.ejmhg.2017.08.005.
 15. Wu J, Liu Z, Meng K, Zhang L. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95270. doi: 10.1371/journal.pone.0095270.
 16. Zhou JM, Zhang M, Wang S, Wang BY, Han CY, Ren YC, Zhang L, Zhang HY, Yang XY, Zhao Y, Hu DS. Association of the ADIPOQ Rs2241766 and Rs266729 polymorphisms with metabolic syndrome in the Chinese population: A Meta-analysis. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(7):505–515. doi: 10.3967/bes2016.066.
 17. Chu H, Wang M, Zhong D, Shi D, Ma L, Tong N, Zhang Z. AdipoQ polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):532–545. doi: 10.1002/dmrr.2424.
 18. Patel S, Flyvbjerg A, Kozáková M, Frystyk J, Ibrahim IM, Petrie JR, Avery PJ, Ferrannini E, Walker M; RISC Investigators. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects. *Eur Heart J*. 2008;29(3):386–393. doi: 10.1093/eurheartj/ehm526.
 19. Shi H, Lu Y, Du J, Du W, Ye X, Yu X, Ma J, Cheng J, Gao Y, Cao Y, Zhou L, Li Q. Application of back propagation artificial neural network on genetic variants in adiponectin ADIPOQ, peroxisome proliferator-activated receptor-γ, and retinoid X receptor-α genes and type 2 diabetes risk in a Chinese Han population. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(3):293–300. doi: 10.1089/dia.2011.0071.
 20. Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*. 2011;12:5. doi: 10.1186/1471-2350-12-5.
 21. Zemlin AE, Matsha TE, Kengne AP, Hon G, Erasmus RT. High Molecular Weight Adiponectin Levels are neither influenced by adiponectin polymorphisms nor associated with insulin resistance in mixed-ancestry hyperglycemic subjects from South Africa. *J Med Biochem*. 2016;35(4):416–427. doi: 10.1515/jomb-2016-0024.
 22. Tanimura D, Shibata R, Izawa H, Hirashiki A, Asano H, Murase Y, Miyata S, Nakatochi M, Ouchi N, Ichihara S, Yasui K, Yoshida T, Naruse K, Matsubara T, Yokota M. Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese population. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(3):262–269. doi: 10.1038/ejhg.2010.201.
 23. Jiang B, Liu Y, Liu Y, Fang F, Wang X, Li B. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):925–933. doi: 10.1007/s11033-013-2937-0.
 24. Погожева АВ, Сорокина ЕЮ, Сокольников АА. Ассоциация ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена VDR и rs9939609 гена FTO у жителей средней полосы и Крайнего Севера России. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(2):112–119. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015. [Pogozheva AV, Sorokina EYu, Sokolnikov AA. [Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the VDR gene and rs9939609 polymorphism of the FTO gene in the midland and the Extreme North of Russia]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):112–119. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015.]



Association of rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene with the risk of obesity in residents of the Moscow region

A.V. Pogozeva^{1,2} • E.Yu. Sorokina^{1,2}

Rationale: The contribution of the adiponectin gene polymorphisms (*ADIPOQ*, located at 3q27) in the residents of Nigeria and China to the risk of overweight and its association with the risk of arterial hypertension in the European population have been demonstrated.

Aim: To identify associations between rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene with overweight and obesity in the Moscow region residents.

Materials and methods: Identification of rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene was carried out in 222 people (140 women and 82 men, aged 25 to 65 years) living in the Moscow region. Genotyping was performed using allele-specific amplification with real-time detection of the results on the CFX96 Real-Time System amplifier (Bio-Rad, USA) and using TaqMan probes complementary to polymorphic DNA regions. To assess an association between these genetic polymorphisms and overweight/obesity, we performed a case control study, with the cases being subjects with body mass index (BMI) of ≥ 30 kg/m², and the controls those with BMI of < 30 kg/m².

Results: The mean frequency of the minor allele G rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene in the subjects from the Moscow region was 26.8% and similar in men and women. Comparison of the CC and GG genotypes carriers of the rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene in men showed a statistically significant association of the GG genotype to the BMI value ($p=0.04$). There were

no statistically significant differences between anthropometric indicators (BMI, body fat mass) in the carriers of different rs16861194 polymorphism genotypes of the *ADIPOQ*. No association between the studied polymorphisms and blood glucose levels and lipid spectrum could be found.

Conclusion: The frequency of the minor allele G of the rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene in the subjects from the Moscow region was similar to their rates in the Russian Federation and European countries. In Moscow residents, the rs266729 polymorphism of the *ADIPOQ* gene (G allele) contributes to the risk of obesity in homozygous carriers (genotype GG). No association of the rs16861194 polymorphism of the *ADIPOQ* gene with the BMI was found; therefore, this polymorphism cannot be considered as a genetic marker of the obesity risk.

Key words: obesity, adiponectin, *ADIPOQ* gene rs266729 polymorphism, *ADIPOQ* gene rs16861194 polymorphism

For citation: Pogozeva AV, Sorokina EYu. Association of rs266729 and rs16861194 polymorphisms of the *ADIPOQ* gene with the risk of obesity in residents of the Moscow region. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(5):315–322. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-038.

Received 12 July 2021; revised 12 August 2021; accepted 19 August 2021; published online 10 September 2021

Alla V. Pogozeva – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition¹; Professor, Chair of Food Hygiene and Toxicology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4619-291X>

✉ 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 698 53 80.

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Elena Yu. Sorokina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition¹; Associate Professor, Chair of Food Hygiene and Toxicology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>. E-mail: sorokina@ion.ru

Funding

The research for this manuscript has been financed from the budget allocated for the performance of the state task within the Program for Fundamental Research for the State Academies of Sciences for 2013–2020 (topic No. 0529-2016-0024).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

A.V. Pogozeva, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing and editing; E.Yu. Sorokina, molecular genetic testing, analysis and interpretation of the study results. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Оригинальная статья

Выбор базального режима введения инсулина на старте помповой инсулинотерапии в рутинной клинической практике

Барсуков И.А.¹ • Демина А.А.¹ • Древаль А.В.¹

Актуальность. Количество пациентов с сахарным диабетом, использующих инсулиновую помпу, увеличивается с каждым годом. В основе успешного достижения целевых показателей углеводного обмена на постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) лежат правильно подобранная скорость введения инсулина в базальном режиме, углеводный коэффициент и коэффициент чувствительности к инсулину. Существуют два способа введения инсулина в базальном режиме – «фиксированный» и «плавающий» профиль, однако сегодня нет убедительных данных о том, какой из них лучше применять на старте помповой инсулинотерапии.

Цель – провести сравнительный анализ двух способов введения инсулина в базальном режиме на старте помповой инсулинотерапии в рутинной клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы данные 120 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, переведенных на терапию посредством инсулиновой помпы в условиях специализированного эндокринологического стационара в период с 2017 по 2018 г. На старте ППИИ 60 пациентам был установлен «фиксированный» профиль введения инсулина в базальном режиме (англ. flat basal rate),

60 пациентам – «плавающий» профиль (англ. circadian basal rate), рассчитанный по шкале Реннера. Оценку безопасности двух способов введения инсулина в базальном режиме проводили на основании колебаний уровня глюкозы крови, полученных при помощи системы непрерывного мониторинга гликемии в первые двое суток после перехода на помповую инсулинотерапию.

Результаты. Средний коэффициент вариации ($M \pm SD$) в группах с «плавающим» и «фиксированным» профилями составил в первые сутки $31,06 \pm 12,13$ и $32,74 \pm 10,7$ ($p = 0,423$), во вторые сутки – $26,78 \pm 11,27$ и $28,83 \pm 10,7$ ($p = 0,309$) соответственно. Медиана площади под кривой гликемии ($Me [Q1; Q3]$) выше целевых значений гликемии в группах с «плавающим» и «фиксированным» профилями введения инсулина в базальном режиме была в первый день $0,37 [0,03; 0,89]$ и $0,48 [0,08; 1,75]$, во второй день – $0,44 [0,03; 1,57]$ и $0,31 [0,1; 1,5]$ соответственно ($p > 0,05$). Медиана площади под кривой гликемии ниже целевых значений гликемии в группах с «плавающим» и «фиксированным» профилями равнялась в первые сутки $0,01 [0; 0,06]$ и $0,02 [0; 0,1]$ ($p = 0,855$), во вторые сутки – $0,00 [0; 0,01]$ и $0,00 [0; 0,02]$ ($p = 0,085$) соответственно. Нами не были выявлены статистически

значимые различия в частоте отклонения гликемии выше и ниже целевых значений в обеих группах, а также во времени нахождения в целевом диапазоне.

Заключение. В ходе сравнительного анализа двух способов введения инсулина в базальном режиме у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при переводе на помповую инсулинотерапию значимых различий между двумя алгоритмами не выявлено. Использование шкалы Реннера не дает клинических преимуществ перед фиксированной схемой введения инсулина в базальном режиме на старте ППИИ у взрослых.

Ключевые слова: сахарный диабет, постоянная подкожная инфузия инсулина, непрерывное мониторирование гликемии

Для цитирования: Барсуков ИА, Демина АА, Древаль АВ. Выбор базального режима введения инсулина на старте помповой инсулинотерапии в рутинной клинической практике. Альманах клинической медицины. 2021;49(5):323–329. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-058.

Поступила 10.04.2020; доработана 17.11.2021; принята к публикации 25.11.2021; опубликована онлайн 03.12.2021

С развитием новых технологий, позволяющих наиболее эффективно доставлять экзогенный инсулин в организм, значительно расширились возможности лечения сахарного диабета (СД) [1]. Более 35 лет постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ), также известная как помповая инсулинотерапия,

активно применяется для лечения пациентов с СД [2]. Как утверждают эксперты Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE), точное количество пациентов, использующих инсулиновую помпу, определить затруднительно, однако, основываясь на данных



разных источников, оно оценивается в диапазоне от 350 000 до 515 000 [3]. Относительно высокая цена подобных устройств компенсируется улучшением не только углеводного обмена [4, 5], но и качества жизни [6].

До 2015 г. внедрение ППИИ и систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в клиническую практику Московской области проходило достаточно медленно – в период с 2007 по 2015 г. на ППИИ было переведено всего 35 больных. Основные ограничения были обусловлены финансовыми затратами пациента, связанными со стоимостью как самого устройства, так и расходных материалов. С принятием постановления Правительства Российской Федерации от 28.11.2014 № 1273, обеспечивающего бесплатное оказание высокотехнологичной медицинской помощи, число больных, переведенных на ППИИ, резко возросло. С 2015 по 2020 г. в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского инсулиновые помпы были установлены более чем 900 больным СД [7, 8].

Несмотря на то что перевод на ППИИ вошел в рутинную клиническую практику, до сих пор нет единого общепризнанного метода определения скорости введения инсулина в базальном режиме в момент инициации ППИИ, а также способа его распределения в течение суток. В настоящее время в отечественной практике применяются два способа распределения среднесуточной скорости введения инсулина в базальном режиме. Один из них – метод, предложенный В.В. Воде и соавт., получил название «фиксированного» профиля (англ. flat basal rate), поскольку рассчитанная по формуле необходимая среднесуточная скорость введения инсулина в базальном режиме равномерно распределяется на 24-часовой период [9]. Этот алгоритм прост в исполнении, но не учитывает циркадные ритмы секреции инсулина. Второй способ – «плавающий» профиль (англ. circadian basal rate) – основан на шкале Реннера и распределяет среднесуточную скорость введения инсулина в базальном режиме в зависимости от циркадных ритмов секреции инсулина (рисунок). Отметим, что изначально шкала Реннера разрабатывалась для детей, а в дальнейшем была адаптирована для использования у взрослых. Одним из ее преимуществ считается возможность быстро подобрать оптимальную скорость введения инсулина в базальном режиме, что должно облегчить работу врача и ускорить достижение целевых показателей углеводного обмена у конкретного пациента [10, 11]. Шкала

Барсуков Илья Алексеевич – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-8555>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (905) 796 70 45. E-mail: palantir@inbox.ru

Демина Анна Александровна – аспирант кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7742-5782>. E-mail: annagalitskova@gmail.com

Древаль Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9003>. E-mail: endocrinolog-cab@yandex.ru

составлена по результатам обобщения данных значительного количества больных СД 1-го типа и нормирована по возрасту и массе тела пациента. Вместе с тем индивидуальные особенности циркадных ритмов секреции контринсулярных гормонов, а также напряженность антительного иммунитета к инсулину в отдельных случаях могут значительно отличаться от «усредненных» показателей. В этих ситуациях использование на старте ППИИ стандарта по Реннеру не будет иметь преимуществ, особенно имея в виду весьма ограниченный период пребывания пациента в стационаре.

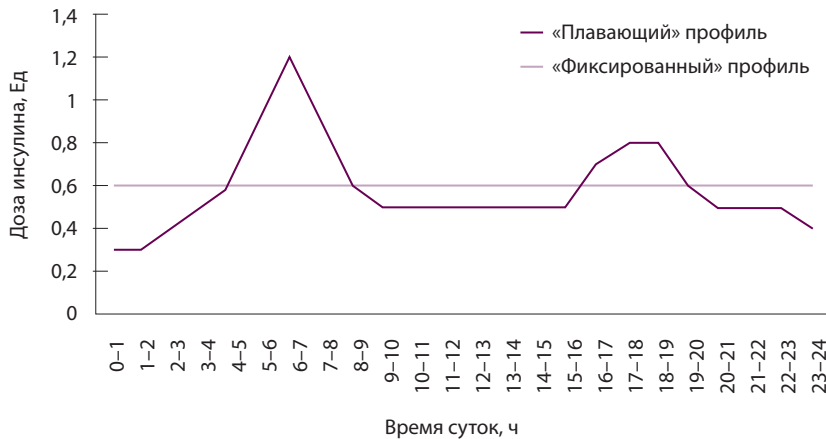
Исследования, в которых в сопоставительном аспекте изучены эффективность и безопасность «фиксированного» и «плавающего» профилей введения инсулина в базальном режиме в момент инициации помповой инсулинотерапии у взрослых, крайне немногочисленны. В этой связи мы задались целью провести сравнительный анализ двух способов введения инсулина в базальном режиме на старте ППИИ в рутинной клинической практике.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено экспериментальное проспективное выборочное исследование с рандомизацией. В него включены 120 пациентов с СД 1-го типа, переведенные в период с 2017 по 2018 г. на терапию посредством инсулиновой помпы в условиях специализированного эндокринологического стационара. Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании при госпитализации в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Пациенты были отобраны для перевода на помповую инсулинотерапию на основании показаний, определенных в Федеральных клинических рекомендациях [12]. При поступлении в стационар проводилось стандартное клиническое обследование. На вторые-третьи сутки госпитализации пациентам устанавливали инсулиновую помпу Accu-Chek Combo (Roche, Германия) или Medtronic MiniMed Paradigm MMT-715WWB (Medtronic, США). После первичного обучения в период с 11:00 до 12:00 пациентам устанавливали инфузионную систему и осуществляли начальную настройку инсулиновой помпы. Накануне перевода на ППИИ все участники исследования вводили себе инсулин продленного действия в подобранной на амбулаторном этапе «обычной» дозе. С учетом фармакодинамических особенностей конкретного вида инсулина, на

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Пример распределения одинаковой среднесуточной дозы инсулина в «плавающем» и «фиксированном» профилях

период его действия подача ранее запрограммированной скорости введения инсулина в базальном режиме была остановлена путем установки временной базальной скорости на 0%. Подачу инсулина в базальном режиме возобновляли со времени предполагаемой следующей инъекции инсулина продленного действия. Имплантацию сенсора НМГ участникам клинического исследования проводили в день установки инсулиновой помпы.

Суммарную суточную дозу инсулина и скорость введения инсулина в базальном режиме рассчитывали согласно протоколу, предложенному B.W. Vode [9]. Учитывали исходный уровень компенсации углеводного обмена (индивидуальные целевые значения гликемии и уровень гликированного гемоглобина), наличие/отсутствие гипогликемических реакций. При исходной компенсации углеводного обмена, редких гипогликемических состояниях (менее 1 раза в неделю) суточная доза инсулина уменьшалась на 25%. При наличии частых гипогликемических состояний (более 1 раза в неделю) суточная доза инсулина уменьшалась на 30%. При выраженной декомпенсации углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина > 1,5% от целевого) суточная доза инсулина сокращалась на 20%. При этом среднесуточная доза введения инсулина в базальном режиме составляла 40% от среднесуточной общей расчетной дозы инсулина.

В дальнейшем пациенты были распределены методом простой рандомизации по таблице случайных чисел на 2 группы: 60 пациентам первой группы был установлен «фиксированный» профиль (flat basal rate) введения инсулина в базальном режиме, 60 пациентам второй группы – «плавающий» профиль (circadian basal rate). В течение

первых 2 суток после перевода на помповую инсулинотерапию коррекция скорости введения инсулина в базальном режиме не выполнялась. Начиная с третьих суток скорость введения инсулина в базальном режиме корректировали на основании показателей гликемии пациента в соответствии с протоколом B.W. Vode [9].

Согласно Международному консенсусу по НМГ, пороговые значения для параметра времени нахождения в целевом диапазоне (англ. time in range, TIR) при оценке результатов НМГ установлены в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л [13]. Калибровку данных НМГ проводили на основании параметров гликемии, полученных при помощи самоконтроля глюкометром (не менее 7 измерений в сутки) в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора iPro2™ CGM (Medtronic, США; https://carelink.minimed.eu/marcom/ipro2/ru/iPro2_User_Guide-ru.pdf).

Критерии соответствия. Основными критериями включения в исследование были наличие СД 1-го типа, возраст от 18 до 59 лет, прохождение пациентами обучения в школе сахарного диабета не менее 5 лет назад, готовность выполнять рекомендации лечащего врача, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из настоящего исследования были наличие подтвержденной беременности на этапе госпитализации в отделение, возникновение нежелательных реакций, связанных с инсулиновой помпой, а именно: закупорка канюли инсулиновой помпы в 1–3-и сутки, отсутствие данных при проведении НМГ.

Описание медицинского вмешательства. В рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам устанавливали инсулиновую помпу, а также имплантировали сенсор системы НМГ iPro-2 (Medtronic, США). Дополнительных медицинских вмешательств, помимо выполняемых в рутинной клинической практике, пациентам не проводили.

Суррогатные конечные точки. Безопасность и эффективность двух способов введения инсулина в базальном режиме исследовали на основании оценки следующих параметров гликемии: коэффициента вариации (англ. coefficient of variation, CV), площади под кривой (ППК), времени нахождения в целевом диапазоне (англ. time in range, TIR), времени нахождения в диапазоне выше и ниже целевого значения, количества эпизодов снижения гликемии менее 3,9 ммоль/л и повышения гликемии более 10 ммоль/л в первые 2 суток после перевода на ППИИ. Данные



получены при помощи системы НМГ iPro-2. Отметим, что для параметра ППК гликемии, рассчитываемого автоматически в ходе расшифровки результатов НМГ (программное обеспечение CareLink iPro™), не существует общепризнанной методики оценки. Тем не менее в условиях, когда пациент находится в стационаре и, соответственно, индивидуальная коррекция скорости введения инсулина в базальном и болюсном режимах проводится лечащим врачом ежедневно (фактически с третьих суток после начальной установки инсулиновой помпы), использование ППК гликемии – одна из немногих возможных методик, позволяющих оценить эффективность проводимой терапии.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 10 от 30.11.2017).

Статистический анализ. Оценку изучаемых параметров проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.25 (IBM corp., США). Статистически значимым для проверяемых гипотез принимался уровень $p < 0,05$. Расчет необходимого объема выборки выполняли исходя из пороговых значений ошибок первого и второго рода, равных 0,05 и 0,2 соответственно (уровень мощности – 80%). При анализе данных пилотных экспериментов были получены значения коэффициента вариации гликемии на уровне $32 \pm 11\%$. Исходя из предположения, что клинически значимым для специалиста было бы увеличение или снижение вариабельности на 20% и более, была рассчитана ожидаемая величина эффекта, равная 0,54. Для данной величины эффекта и заданных уровней ошибок первого и второго рода минимальный объем выборок составил по 55 пациентов в каждой группе.

Описательные статистические данные представлены в виде медианы (Me), интерквартильного интервала [Q1; Q3], среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Гипотеза о равенстве распределений количественных переменных в сравниваемых группах исследовалась с помощью U-критерия Манна – Уитни для параметров, у которых отсутствовало нормальное распределение; для параметров с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента.

Результаты

Основные характеристики исследуемой группы обобщены в табл. 1. Пациенты обеих групп существенно не различались по длительности заболевания, уровню гликированного гемоглобина,

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Параметр	Профиль введения инсулина в базальном режиме на старте помповой инсулинотерапии		Значение p
	«фиксированный» (n = 60)	«плавающий» (n = 60)	
HbA1c, %, M ± SD	8,6 ± 2	8,6 ± 1,3	0,983
Пол			
М, абс. (%)	22 (36,7)	31 (51,7)	
Ж, абс. (%)	38 (63,3)	29 (48,3)	
Возраст, годы, M ± SD	32,1 ± 10	36,3 ± 11,4	0,035
Длительность текущего заболевания, годы, M ± SD	13,7 ± 9,7	13,2 ± 9,4	0,764
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	24,62 ± 4,43	25,14 ± 4,45	0,528
Суточная доза инсулина (до помпы), Ед, M ± SD	57,2 ± 24,6	56,7 ± 20,9	0,904
Доза инсулина, Ед/кг/сут, M ± SD	0,82 ± 0,34	0,78 ± 0,26	0,407

Ж – женский пол, ИМТ – индекс массы тела, М – мужской пол

индексу массы тела, суточной дозе инсулина и отношению инсулина к массе тела. При этом пациенты, которым применяли «фиксированный» профиль, оказались несколько старше пациентов с «плавающим» профилем ППИИ ($p = 0,035$).

В течение первых 2 суток после перевода на помповую инсулинотерапию нами не были выявлены статистически значимые различия в параметрах вариабельности гликемии. Значения ППК гликемии в двух исследуемых выборках также не различались. Подробное описание результатов исследования дано в табл. 2.

Все пациенты после перевода на помповую инсулинотерапию находились под постоянным наблюдением врача. У некоторых пациентов в обеих группах отмечались легкие гипогликемические реакции. При установке системы НМГ каких-либо нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют утверждать, что «фиксированный» и «плавающий» профили введения инсулина в базальном режиме не имеют значительных различий в отношении значений ППК гликемии, времени нахождения в целевом диапазоне (TIR), времени нахождения в диапазоне выше и ниже целевого значения гликемии,

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика двух профилей введения инсулина в базальном режиме

Параметр	«Плавающий» профиль (n=60)	«Фиксированный» профиль (n=60)	Значение p
Коэффициент вариации в первые сутки, M ± SD	31,06 ± 12,13	32,74 ± 10,7	0,423
Коэффициент вариации во вторые сутки, M ± SD	26,78 ± 11,27	28,83 ± 10,7	0,309
Количество отклонений гликемии выше целевых значений в первые сутки, M ± SD	2 ± 2	2 ± 1	0,616
Количество отклонений гликемии выше целевых значений во вторые сутки, M ± SD	1 ± 1	2 ± 1	0,017
Количество отклонений гликемии ниже целевых значений в первые сутки, M ± SD	1 ± 1	1 ± 1	0,947
Количество отклонений гликемии ниже целевых значений во вторые сутки, M ± SD	1 ± 1	1 ± 1	0,043
ППК гликемии выше целевых значений в первые сутки, Me [Q1; Q3]	0,37 [0,03; 0,89]	0,48 [0,08; 1,75]	0,584
ППК гликемии выше целевых значений во вторые сутки, Me [Q1; Q3]	0,44 [0,03; 1,57]	0,31 [0,1; 1,5]	0,201
ППК гликемии ниже целевых значений в первые сутки, Me [Q1; Q3]	0,01 [0; 0,06]	0,02 [0; 0,1]	0,855
ППК гликемии ниже целевых значений во вторые сутки, Me [Q1; Q3]	0,00 [0; 0,01]	0,00 [0; 0,02]	0,085
Время нахождения в пределах целевого диапазона в первые сутки, %, M ± SD	68 ± 20	62 ± 25	0,167
Время нахождения в пределах целевого диапазона во вторые сутки, %, M ± SD	63 ± 27	63 ± 28	0,997
Время нахождения выше целевого диапазона в первые сутки, %, M ± SD	25 ± 22	30 ± 28	0,241
Время нахождения выше целевого диапазона во вторые сутки, %, M ± SD	31 ± 27	32 ± 29	0,908
Время нахождения ниже целевого диапазона в первые сутки, %, Me [Q1; Q3]	3 [0; 12]	3 [0; 9]	0,912
Время нахождения ниже целевого диапазона во вторые сутки, %, Me [Q1; Q3]	0 [0; 2]	0 [0; 6]	0,137

ППК – площадь под кривой

количества эпизодов снижения гликемии менее 3,9 ммоль/л и повышения гликемии более 10 ммоль/л в течение первых 2 суток после старта помповой инсулинотерапии.

Предложенный R. Renner и соавт. «плавающий» алгоритм, несмотря на предполагаемо более физиологичную схему введения инсулина, не показал значимых преимуществ в течение первых 2 суток после установки инсулиновой помпы у взрослых и имел схожую с «фиксированным» профилем вариабельность гликемии. Результаты настоящего исследования не противоречат данным, полученным S. Rilstone и соавт., которые показали, что частота последующих коррекций скорости введения инсулина в базальном режиме не зависит от способа начального распределения суточной базальной дозы [14].

Возрастные различия, отмеченные между группами пациентов, в отсутствие отличий других параметров мы посчитали клинически незначимыми, тем более что все пациенты относились к молодой возрастной группе и четвертой декаде жизни.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является то, что некоторые сравниваемые параметры (например, ППК гликемии), рассчитываемые автоматически системой iPro-2, в настоящее время не имеют общепризнанных критериев оценки. Данное обстоятельство, на наш взгляд, выступает одним из факторов, лимитирующих использование систем НМГ как в научных исследованиях, так и в рутинной клинической практике.

Отметим также, что оценка параметров НМГ проводилась в течение короткого временного интервала (первые 2 суток после установки инсулиновой помпы). Подобный временной диапазон был выбран для проведения оценки исходной скорости подачи инсулина в базальном режиме на старте помповой инсулинотерапии, так как коррекция режима терапии начиналась с третьих суток.

Введение инсулина в болюсном режиме не учитывалось при выполнении статистического анализа, так как предполагалось, что госпитализированные пациенты имели исходно подобранный



углеводный коэффициент. Исследователи не исключают возможное увеличение чувствительности к инсулину и изменение углеводного коэффициента у ряда пациентов при переводе на ППИИ, что, в свою очередь, могло повлиять на результаты исследования.

Заключение

В целях наиболее безопасного и быстрого подбора необходимой скорости введения инсулина

в базальном режиме и, как следствие, достижения лучшей компенсации углеводного обмена практикующим врачам важно следовать четкому алгоритму действий. В проведенном исследовании было показано, что использование шкалы Реннера в существующем сегодня виде не дает клинических преимуществ перед «фиксированным» профилем введения инсулина в базальном режиме на старте помповой инсулинотерапии у взрослых. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках диссертационного исследования А.А. Деминой «Эффективность различных режимов помповой инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.А. Барсуков – разработка дизайна клинической части исследования, формирование групп пациентов, анализ полученных данных,

написание текста; А.А. Демина – разработка дизайна клинической части исследования, набор клинического материала, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.В. Древаль – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Chow N, Shearer D, Tildesley HG, Aydin Plaa J, Pottinger B, Pawlowska M, White A, Priestman A, Ross SA, Tildesley HD. Determining starting basal rates of insulin infusion for insulin pump users: a comparison between methods. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000145. doi: 10.1136/bmj-drc-2015-000145.
2. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(2):99–111. doi: 10.1002/dmrr.931.
3. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, Bode BW, Handelsman Y, Hellman R, Jovanović L, Lane WS, Raskin P, Tamborlane WV, Rothermel C. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology insulin pump management task force. *Endocr Pract*. 2014;20(5):463–489. doi: 10.4158/EP14145.PS.
4. Almogbel E. Impact of insulin pump therapy on glycemic control among adult Saudi type-1 diabetic patients. An interview-based case-control study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):1013–1019. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_869_19.
5. Evans M, Ceriello A, Danne T, De Block C, DeVries JH, Lind M, Mathieu C, Nørgaard K, Renard E, Wilmot EG. Use of fast-acting insulin apart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2039–2047. doi: 10.1111/dom.13798.
6. REPOSE Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ*. 2017;356:j1285. doi: 10.1136/bmj.j1285.
7. Древаль АВ, Ковалева ЮА, Шестакова ТП. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии. Клиническая практика и перспективы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 336 с. [Dreval' AV, Kovaleva YuA, Shestakova TP. [Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring. Clinical practice and prospects]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 336 p. Russian.]
8. Древаль АВ, Барсуков ИА, Шестакова ТП, Редькин ЮА, Древаль ОА, Тайсумова МВ, Демина АА. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии: опыт клинической практики в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи. *Русский медицинский журнал*. 2017;(1):3–8. [Dreval' AV, Barsukov IA, Shestakova TP, Red'kin YuA, Dreval' OA, Taisumova MV, Demina AA. [Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring: clinical experience in high-technology medical care settings]. *Russian Medical Journal*. 2017;(1):3–8. Russian.]
9. Bode BW, Kylo J, Kaufman FR. Pumping protocol: a guide to insulin pump therapy initiation [Internet]. Medtronic, Inc.; 2012. 36 p. Available from: <https://s3.amazonaws.com/medtronic-hcp/Pumping%20Protocol%20-%20a%20Guide%20to%20Insulin%20Pump%20Therapy%20Initiation.pdf>.
10. Wizemann E, Renner R, Hepp K. Prospective evaluation of a standardized basal rate distribution for CSII in type 1 diabetes over 6 months. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2001;10:57.
11. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Clinical update on insulin pump therapy in combination with continuous glucose monitoring. *Minerva Endocrinol*. 2013;38(2):133–143.
12. Шестакова МВ, Майоров АЮ, Филиппов ЮИ, Ибрагимова ЛИ, Пекарева ЕВ, Лаптев ДН, Глазунова АМ. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. Проект. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):55–78. doi: 10.14341/probl201561655-78. [Shestakova MV, Mayorov AYU, Philippov Yul, Ibragimova LI, Pekareva EV, Laptev DN, Glazunova AM. [Russian national guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients. Draft]. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):55–78. Russian. doi: 10.14341/probl201561655-78.]
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Hell-



er S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Con-

sensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600.

14. Rilstone S, Reddy M, Oliver N. A Pilot Study of Flat and Circadian Insulin Infusion Rates in

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in Adults with Type 1 Diabetes (FIRST1D). *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(3):666–671. doi: 10.1177/1932296820906195.

The choice of the insulin basal rate regimen at initiation of insulin pump therapy in routine clinical practice

I.A. Barsukov¹ • A.A. Demina¹ • A.V. Dreval¹

Background: Numbers of patients with diabetes mellitus using insulin pumps have been increasing every year. Successful achievement of glycemic targets with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is based on an adequate basal rate of infusion, carbohydrate coefficient and insulin sensitivity index. There are two approaches to basal insulin infusion rate, namely the flat one and the circadian; however, at present there is no convincing data on which one should be chosen at the start of insulin pump therapy.

Aim: To compare two regimens of basal insulin infusion rate at initiation of insulin pump therapy in routine clinical practice.

Materials and methods: We analyzed data from 120 patients with Type 1 diabetes mellitus, who were switched on insulin pump therapy in the Department of Endocrinology from 2017 to 2018. At initiation of CSII, 60 patients used the flat basal rate profile and the other 60 patients used the circadian basal rate, calculated with the Renner's scale. Safety of the two basal rate regimens was assessed based on glucose variability measured with continuous glucose monitoring during the first two days after the start of insulin pump therapy.

Results: Mean (\pm SD) coefficients of variation in the groups with circadian and flat basal rate at Day 1 were 31.06 ± 12.13 and 32.74 ± 10.7 , respectively ($p=0.423$); at Day 2, 26.78 ± 11.27 and 28.83 ± 10.7 ($p=0.309$). Median [Q1; Q3] areas under glucose curve (AUC) values above the glucose targets in the groups with circadian and flat

basal rate at Day 1 were 0.37 [0.03; 0.89] and 0.48 [0.08; 1.75], respectively, at Day 2 0.44 [0.03; 1.57] and 0.31 [0.1; 1.5], respectively ($p>0.05$). Median glucose AUC values below the goal in groups with circadian basal rate and flat basal rate on the first day were 0.01 [0; 0.06] and 0.02 [0; 0.1], respectively ($p=0.855$), on the second day – 0.00 [0; 0.01] and 0.00 [0; 0.02], respectively ($p=0.085$). We also haven't found any between-group differences in the prevalence of glucose deviations below and above the target, as well as in the time spent in normoglycaemia.

Conclusion: The comparative analysis of two basal insulin rate regimens in Type 1 diabetic patients switched to insulin pump therapy has shown no significant differences between them. The use of Renner's scale has no clinical advantages over the fixed basal insulin regimen at initiation of insulin pump therapy in adults.

Key words: diabetes mellitus, continuous subcutaneous insulin infusion, continuous glucose monitoring

For citation: Barsukov IA, Demina AA, Dreval AV. The choice of the insulin basal rate regimen at initiation of insulin pump therapy in routine clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(5):323–329. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-058.

Received 10 April 2020; revised 17 November 2021; accepted 25 November 2021; published online 3 December 2021

Funding

The study was performed as a part of the thesis research by A.A. Demina "The efficacy of various insulin pump therapy regimens in patients with Type 1 diabetes mellitus".

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflict of interests associated with the manuscript.

Authors' contribution

I.A. Barsukov, design of the clinical part of the study, recruitment of the patient groups, data analysis, text writing; A.A. Demina, design of the clinical part of the study, clinical data collection, data collection and management, data analysis, text writing; A.V. Dreval, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Ilya A. Barsukov – MD, PhD, Associate Professor, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-8555>

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 796 70 45. E-mail: palantirr@inbox.ru

Anna A. Demina – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7742-5782>. E-mail: annagalitskova@gmail.com

Alexandr V. Dreval – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9003>. E-mail: endocrinolog-cab@yandex.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Метаболические исходы бариатрической эмболизации левой желудочной артерии у пациентов с ожирением (пилотное исследование)

Рамазанова З.Д.¹ • Аметов А.С.¹ • Пашкова Е.Ю.^{1,2} • Ховалкин Р.Г.³ • Шпитонков М.И.⁴

Актуальность. По данным литературы, бариатрическая эмболизация левой желудочной артерии (ЭЛЖА) как один из малоинвазивных инновационных методов лечения ожирения способствует снижению массы тела и уровня грелина.

Цель – оценить влияние ЭЛЖА на показатели жирового и углеводного обменов у пациентов с ожирением.

Материал и методы. Двадцати трем пациентам (10 мужчин и 13 женщин, средний возраст $40,2 \pm 10,6$ года) с диагнозом морбидного ожирения (индекс массы тела (ИМТ) > 40) и ожирения 2-й степени (ИМТ > 35) выполнено малоинвазивное оперативное вмешательство в виде бариатрической ЭЛЖА частицами поливинилалкоголя размером 500–700 мкм. Исходно и через 6 месяцев после ЭЛЖА проводили анализ антропометрических показателей – измерение роста (см), массы тела (кг), расчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружности талии (см); лабораторное обследование – определение адипонектина, грелина и лептина, уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR).

Результаты. К 6-му месяцу после проведения ЭЛЖА масса тела уменьшилась на 18,2% (со $138,1 \pm 33,2$ до 113 ± 26 кг; $p < 0,01$), ИМТ – на 19,6% (с $47,4 \pm 9,3$ до $38,1 \pm 7,4$ $\text{кг}/\text{м}^2$; $p < 0,01$), окружность талии – на 11,8% (со $130,4 \pm 9,7$ до $115 \pm 10,3$ см; $p < 0,01$). Средний уровень адипонектина повысился на 88,4% (с $22,5 \pm 8,1$ до $42,4 \pm 11$ $\text{мкг}/\text{мл}$; $p < 0,001$); средний уровень грелина снизился на 89,6% (с $20,23 \pm 4,8$ до $2,09 \pm 0,6$ фемтомоль/мкл; $p < 0,001$); средний уровень лептина уменьшился на 54,9% (с $23,3 \pm 4,9$ до $10,5 \pm 3,7$ $\text{нг}/\text{мл}$; $p < 0,001$). Через 6 месяцев после проведения ЭЛЖА наблюдали положительную динамику показателей углеводного обмена: уровень гликемии натощак снизился на 26% (с $6,9 \pm 1,5$ до $5,1 \pm 0,9$ $\text{ммоль}/\text{л}$; $p < 0,001$), HbA1c – на 14,5% (с $6,2 \pm 1$ до $5,3 \pm 0,6\%$; $p < 0,01$), инсулина – на 48% (с $15,6 \pm 7,7$ до $8,1 \pm 0,7$ $\text{мкЕд}/\text{мл}$; $p < 0,001$), индекс НОМА-IR – на 57,7% (с $4,5 \pm 1,2$ до $1,9 \pm 0,32$; $p < 0,001$).

Заключение. У больных с ожирением 2–3-й степени к 6-му месяцу после проведения ЭЛЖА масса тела снизилась на 18–19%, зарегистрировано уменьшение уровня гормона

ожирения лептина, гормона голода грелина, повышение уровня маркера метаболического здоровья адипонектина. Пациенты также достигали индивидуальных целей гликемического контроля, что выразилось в виде снижения уровней гликемии натощак, инсулина, HbA1c, а также улучшения показателя НОМА-IR.

Ключевые слова: морбидное ожирение, эмболизация левой желудочной артерии, грелин, лептин, адипонектин, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин

Для цитирования: Рамазанова ЗД, Аметов АС, Пашкова ЕЮ, Ховалкин РГ, Шпитонков МИ. Метаболические исходы бариатрической эмболизации левой желудочной артерии у пациентов с ожирением (пилотное исследование). Альманах клинической медицины. 2021;49(5):330–334. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-042.

Поступила 19.05.2021; доработана 28.09.2021; принята к публикации 30.09.2021; опубликована онлайн 21.10.2021

В современном мире по-прежнему актуальной остается проблема ожирения, которое из-за высоких темпов роста приобретает характер эпидемии, затрагивающей как развитые, так и развивающиеся страны. Данные многочисленных исследований доказывают: ожирение оказывает неблагоприятное метаболическое воздействие на здоровье человека и закономерно приводит к развитию сахарного диабета, злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний, дегенеративных заболеваний суставов, жировой болезни печени, бесплодия и др. [1].

Лечение ожирения делят на консервативные методы, включающие в себя диетотерапию, увеличение физической активности, психотерапию, медикаментозную терапию (небольшое количество препаратов), и на классическую бариатрическую

хирургию. Следует отметить, что эффективность консервативных методов лечения ожирения ограничена по сравнению с результатами бариатрических операций, направленных на уменьшение массы тела.

Бариатрическая хирургия признана наиболее эффективной стратегией достижения долгосрочного снижения массы тела. Применение бариатрических операций обосновано у людей с индексом массы тела (ИМТ) выше 40 ($\text{кг}/\text{м}^2$) при неэффективности консервативных методов лечения, а у больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа или другими ассоциированными с ожирением заболеваниями, – при ИМТ свыше 35 [2]. В настоящее время наиболее часто применяются следующие виды бариатрических операций: бандажирование желудка, рукавная гастропластика,



билиопанкреатическое шунтирование и гастрощунтирование [3].

Несмотря на то что существуют неопровержимые доказательства эффективности бариатрической хирургии по сравнению с консервативными методами лечения ожирения, подобные операции, как и любое хирургическое вмешательство, несут в себе множество потенциальных осложнений, определенных рисков для пациентов. К тому же они не всегда обеспечивают нужный результат. Этим обусловлен поиск новых подходов к борьбе с ожирением, которые бы заняли нишу между стандартными бариатрическими операциями и консервативными методами. Так, в качестве инновационного метода лечения ожирения стали применять бариатрическую эмболизацию левой желудочной артерии (ЭЛЖА) – операцию, более 40 лет используемую в неотложной хирургии для остановки желудочно-кишечных кровотечений [4]. Во время манипуляции ЭЛЖА через лучевую или бедренную артерию микрокатетером вводятся микросферы поливинилалкоголя, создающие в дальнейшем ишемию дна желудка, что приводит к достижению желаемого результата: снижению уровня гормона голода грелина и последующему уменьшению аппетита [5].

Гормон грелин, структура и функция которого впервые были описаны М. Kojima и соавт. в 1999 г. [6], представляет собой 28-аминокислотный пептид, вырабатываемый эндокринными клетками, выстилающими дно желудка. Основная функция этого гормона – стимулирование аппетита. Известно, что уровень грелина значительно повышается в состоянии голода и уменьшается после приема пищи. Грелин, обладая мощным орекси-генным эффектом и играя важную роль в регуляции массы тела, представляет собой перспективную терапевтическую цель в бариатрической хирургии. Установлено, что после проведения ЭЛЖА происходит значительное снижение массы тела и одновременно уровня грелина, при этом в потере веса определяющую роль играет именно грелин [7–10].

Однако подобные исследования за рубежом изучали исключительно ассоциацию ЭЛЖА с динамикой массы тела и уровнем грелина у пациентов с ожирением. В России опыт применения ЭЛЖА для лечения ожирения небольшой. Учитывая это,

Рамазанова Заира Джамуддиновна – аспирант кафедры эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0566-807X>
✉ 119313, г. Москва, Ленинский проспект, 95–3–87, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 586 30 73.
E-mail: zaira.ramazanova.92@bk.ru

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexsander.ametov@gmail.com

Пашкова Евгения Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии³; заведующая отделением эндокринологии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Ховалкин Руслан Геннадьевич – канд. мед. наук, заведующий отделением рентген-эндovasкулярных методов диагностики и лечения³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-4768>. E-mail: ruslan_khovalkin@mail.ru

Шпитонков Михаил Иванович – канд. физ.-мат. наук, доцент, ст. науч. сотр.⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7594-049X>. E-mail: moscow.mixash@bk.ru

мы в своем исследовании решили проанализировать, как изменения уровня гормона голода повлияют на другие гормоны, регулирующие энергетический гомеостаз, как можно на фоне снижения массы тела после ЭЛЖА достичь стабилизации показателей углеводного обмена. В этой связи нашей целью было оценить влияние ЭЛЖА на показатели жирового и углеводного обменов у пациентов с ожирением.

Материал и методы

Пилотное исследование было проведено на базе эндокринологического отделения № 59 ГКБ им. С.П. Боткина, ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана. В исследование включали пациентов с ожирением 3-й (ИМТ > 40) или 2-й (ИМТ > 35) степени; в возрасте от 18 до 65 лет; с наличием в анамнезе ряда неудачных попыток снижения веса при помощи диеты, физических нагрузок и медикаментозной терапии; пациентов, которые могли находиться продолжительное время в положении лежа на спине для проведения ангиографии. Критериями исключения пациентов из исследования были предшествующие хирургические операции в гепатопанкреатодуоденальной зоне, наличие портальной гипертензии, эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, атеросклеротического поражения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии, регулярный прием антикоагулянтных или стероидных препаратов, наличие аллергических реакций на контрастное вещество, психических заболеваний.

Всего в исследовании приняли участие 23 пациента (10 мужчин и 13 женщин, средний возраст 40,2 ± 10,6 года) с диагнозом морбидного ожирения и ожирения 2-й степени. Всем пациентам с целью снижения массы тела в плановом порядке проведено оперативное вмешательство в виде бариатрической ЭЛЖА микрочастицами поливинилалкоголя размером 300–500 мкм. Предоперационная подготовка включала в себя компьютерную томографию аорты и ее ветвей с контрастированием и назначение препаратов ингибиторов протонной помпы. Во время ЭЛЖА, выполнявшейся без наркоза трансрадиальным или трансфemorальным доступом, проводились катетеризация и ангиография чревного ствола и левой желудочной

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ; 111020, г. Москва, Госпитальная пл., 2, Российская Федерация

⁴ ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН; 119333, г. Москва, ул. Вавилова, 44–2, Российская Федерация



артерии, а затем – медленное введение в артерию сферических частиц поливинилалкоголя диаметром 300–500 микрон, которые в дальнейшем приведут к ЭЛЖА. Продолжительность оперативного вмешательства составляла от 20 минут до 1 часа.

Всем пациентам до и после ЭЛЖА выполнено антропометрическое обследование – измерение роста, массы тела, окружности талии, расчет ИМТ, а также лабораторное обследование – определение адипонектина, грелина и лептина, уровень которых оценивали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа натощак после 8–10-часового голодания с использованием наборов Mediagnost (Германия), DBC (Канада), Sceti (США). Для оценки углеводного обмена у пациентов с ожирением определяли уровни глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (Hb1Ac), инсулина натощак. Уровень инсулина в крови оценивали методом хемилюминесцентного иммуноанализа на приборе Architect i2000. Выраженность инсулинорезистентности определяли с помощью индекса HOMA-IR, который рассчитывали по формуле: $HOMA-IR = (\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)}) / 22,5$.

Продолжительность наблюдения за исследуемыми составила 6 месяцев, после чего было осуществлено контрольное обследование.

Проведение исследовательской работы было одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 1 от 16.01.2018). Перед началом исследования каждый пациент дал письменное информированное согласие на участие в нем.

При статистическом анализе данных использовали программу SPSS Statistics 21. Результаты исследования представлены как $M \pm m$, где M – среднестатистическое значение, m – ошибка среднего. Для оценки различия показателей до и после проведения ЭЛЖА применяли критерий Уилкоксона. Парные взаимосвязи показателей определялись коэффициентом ранговой корреляции Пирсона. Критический уровень значимости (p) в исследовании принимали равным 0,01.

Результаты

Через 6 месяцев после проведения ЭЛЖА отмечено статистически значимое улучшение всех изучаемых показателей (таблица). Что касается антропометрических показателей, масса тела уменьшилась в среднем на 18,2% ($p < 0,01$), ИМТ – на 19,6% ($p < 0,01$), окружность талии – на 11,8% ($p < 0,01$).

На фоне проведения ЭЛЖА у пациентов снизился уровень гормона голода и изменилась

секреция гормонов жировой ткани. Уровень грелина уменьшился на 89,6% ($p < 0,001$). Уровень лептина, который секретируется пропорционально жировой ткани, снизился на 54,9% ($p < 0,001$). Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем грелина и массой тела пациентов после проведения ЭЛЖА ($r = 0,329$, $p < 0,01$). Через 6 месяцев после проведения ЭЛЖА наблюдалось статистически значимое повышение среднего уровня адипонектина на 88,4% ($p < 0,001$), коэффициент корреляции (r) с массой тела составил $-0,389$ ($p < 0,01$). Как видно из данных таблицы, через полгода после проведения ЭЛЖА выявлена статистически значимая положительная динамика показателей углеводного обмена.

С целью оценки неблагоприятных явлений пациентам через 3 дня и 6 месяцев после проведения ЭЛЖА выполнили гастроскопию желудка – осложнений со стороны слизистой оболочки желудка, вызванных ЭЛЖА, не наблюдалось.

Обсуждение и заключение

Согласно данным нашего исследования, у больных с ожирением 2–3-й степени к 6-му месяцу после проведения ЭЛЖА масса тела снизилась на 18–19%, зарегистрировано уменьшение уровня гормона ожирения лептина, гормона голода грелина, повышение уровня маркера метаболического здоровья адипонектина [11]. Пациенты также достигали индивидуальных целей гликемического контроля, что выразилось в виде снижения

Динамика антропометрических показателей, жирового и углеводного обменов у пациентов с ожирением до и после бариатрической эмболизации левой желудочной артерии

Показатель ($M \pm m$)	Исходно	Через 6 месяцев*
Масса тела, кг	138,1 ± 33,2	113 ± 26
Индекс массы тела	47,4 ± 9,3	38,1 ± 7,4
Окружность талии, см	130,4 ± 9,7	115 ± 10,3
Гликемия натощак, ммоль/л	6,9 ± 1,5	5,1 ± 0,9
HbA1C, %	6,2 ± 1	5,3 ± 0,6
Инсулин, мкЕд/мл	15,6 ± 7,7	8,1 ± 0,7
Адипонектин, мкг/мл	22,5 ± 8,1	42,4 ± 11
Лептин, нг/мл	23,3 ± 4,9	10,5 ± 3,7
HOMA-IR	4,5 ± 1,2	1,9 ± 0,32
Грелин, фемтомоль/мкл	20,23 ± 4,8	2,09 ± 0,6

* Различия между показателями до и через 6 месяцев после бариатрической эмболизации левой желудочной артерии статистически значимы ($p \leq 0,01$)



уровней гликемии натощак, инсулина, HbA1c, а также улучшении показателя HOMA-IR.

Следует отметить, что эффективность и безопасность применения ЭЛЖА у пациентов с ожирением все еще в фокусе исследовательского интереса, поскольку пока не опубликованы работы с большой когортой пациентов и длительным периодом наблюдения. На данный момент Федеральным агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 3 клинических исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность применения ЭЛЖА с целью снижения массы тела: GET LEAN (4 пациента) [12], Albany Study (10 пациентов) [13] и BEAT Obesity (20 пациентов) [12, 14]. Результаты этих небольших исследований показали: уменьшение средней массы тела к 6-му месяцу наблюдения у пациентов с ожирением составило 17% (диапазон от 4,2 до 38,5%), что сопровождалось снижением уровня гормона голода, аппетита. Эти данные сопоставимы с результатами нашего пилотного исследования с участием 23 пациентов. Полученные

нами данные позволяют также предположить, что уменьшение массы тела на фоне проведения бариатрической эмболизации связано с выраженным снижением уровня грелина. При ЭЛЖА вследствие введения в кровоток частиц поливинилалкоголя диаметром 300–500 микрон наблюдается локальная ишемия дна желудка. В результате сокращается выработка гормона голода эндокринными клетками желудка и уменьшается аппетит.

В дальнейшем потребуются длительное наблюдение таких пациентов, однако уже сейчас на основании предварительных данных можно говорить о том, что применение ЭЛЖА у пациентов с ожирением позволяет снизить массу тела, нормализовать углеводный обмен и восстановить гормональную функцию жировой ткани. Вместе с тем только на основании комплексного изучения жирового и углеводного обменов у пациентов с ожирением после ЭЛЖА в динамике можно будет рекомендовать внедрить эту малоинвазивную методику в клиническую практику как самостоятельный метод лечения ожирения и/или как дополнение к традиционной терапии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

З.Д. Рамазанова – концепция и дизайн исследования, набор пациентов, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных

результатов, написание текста; А.С. Аметов – идея исследования, редактирование текста; Е.Ю. Пашкова – концепция исследования, редактирование текста; Р.Г. Ховалкин – ведение больных, сбор клинического материала, анализ результатов исследования; М.И. Шпитонков – статистическая обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Mohammed MS, Sendra S, Lloret J, Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity. *J Healthc Eng.* 2018;2018:1564748. doi: 10.1155/2018/1564748.
- Аметов АС. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 2. В: Яшков ЮИ, Карпова ЕВ, Аметов АС. Бариатрическая хирургия в лечении сахарного диабета 2-го типа и ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. с. 203–210. [Ametov AS. Type 2 Diabetes Mellitus. Challenges and Decisions. Vol. 2. In: Yashkov Yul, Karpova EV, Ametov AS. Bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. p. 203–210. Russian.]
- Lee WJ, Almalki O. Recent advancements in bariatric/metabolic surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017;1(3):171–179. doi: 10.1002/ags3.12030.
- Syed MI, Shaikh A, Patel S, Ikramuddin I, Morar K. Bariatric embolization for obesity: A new frontier for interventional medicine [Internet]. *Endovascular Today.* 2017;16(4):76–86. Available from: https://evtoday.com/pdfs/et0417_F3_Syed.pdf.
- Anton K, Rahman T, Bhanushali A, Patel AA. Bariatric Left Gastric Artery Embolization for the Treatment of Obesity: A Review of Gut Hormone Involvement in Energy Homeostasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(1):202–210. doi: 10.2214/AJR.15.14331.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–660. doi: 10.1038/45230.
- Arepally A, Barnett BP, Patel TH, Howland V, Boston RC, Kraitchman DL, Malayeri AA. Catheter-directed gastric artery chemical embolization suppresses systemic ghrelin levels in porcine model. *Radiology.* 2008;249(1):127–133. doi: 10.1148/radiol.2491071232.
- Paxton BE, Kim CY, Alley CL, Crow JH, Bal Madrid B, Keith CG, Kankotia RJ, Stinnett S, Arepally A. Bariatric embolization for suppression of the hunger hormone ghrelin in a porcine model. *Radiology.* 2013;266(2):471–479. doi: 10.1148/radiol.12120242.
- Gunn AJ, Oklu R. A preliminary observation of weight loss following left gastric artery embolization in humans. *J Obes.* 2014;2014:185349. doi: 10.1155/2014/185349.
- Weiss CR, Gunn AJ, Kim CY, Paxton BE, Kraitchman DL, Arepally A. Bariatric embolization of the gastric arteries for the treatment of obesity. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(5):613–624. doi: 10.1016/j.jvir.2015.01.017.
- Fiaschi T. Mechanisms of Adiponectin Action. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2894. doi: 10.3390/ijms20122894.



12. Syed MI, Morar K, Shaikh A, Craig P, Khan O, Patel S, Khabiri H. Gastric Artery Embolization Trial for the Lessening of Appetite Nonsurgically (GET LEAN): Six-Month Preliminary Data. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(10):1502–1508. doi: 10.1016/j.jvir.2016.07.010.
13. Zaitoun MMA, Basha MAA, Hassan F, El-sayed SB, Farag AA, Amer M, Aly SA, Zaitoun N. Left Gastric Artery Embolization in Obese, Prediabetic Patients: A Pilot Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(6):790–796. doi: 10.1016/j.jvir.2019.02.010.
14. Weiss CR, Akinwande O, Paudel K, Cheskin LJ, Holly B, Hong K, Fischman AM, Patel RS, Shin EJ, Steele KE, Moran TH, Kaiser K, Park A, Shade DM, Kraitchman DL, Arepally A. Clinical Safety of Bariatric Arterial Embolization: Preliminary Results of the BEAT Obesity Trial. *Radiology.* 2017;283(2):598–608. doi: 10.1148/radiol.2016160914.

Metabolic outcomes of left gastric artery embolization in obese patients (a pilot study)

Z.D. Ramazanova¹ • A.S. Ametov¹ • E.Yu. Pashkova^{1,2} • R.G. Khovalkin³ • M.I. Shpitonkov⁴

Rationale: According to the published data, bariatric procedure of left gastric artery embolization (LGAE) as one of the minimally invasive and innovative methods for obesity treatment promotes reductions in bodyweight and ghrelin levels.

Aim: To evaluate the effect of LGAE on the parameters of fat and carbohydrate metabolism in obese patients.

Materials and methods: Twenty three (23) patients (10 male and 13 female, mean age 40.2±10.6 years) with morbid obesity (body mass index [BMI]>40 kg/m²) and obesity grade 2 (BMI>35 kg/m²) underwent a minimally invasive procedure in the form of bariatric embolization of the left gastric artery with polyvinyl alcohol particles of 500 to 700 μm in diameter. We compared anthropometric parameters (height in cm, bodyweight in kg, BMI in kg/m², waist circumference in cm) at baseline and at 6 months after LGAE. Laboratory examinations included measurements of plasma adiponectin, ghrelin, leptin, fasting glucose, HbA1c, insulin, and HOMA-IR (insulin resistance index).

Results: At 6 month after LGAE, the patients' bodyweight decreased from 138.1±33.2 kg to 113±26 kg (p<0.01) (by 18.2%), BMI from 47.4±9.3 kg/m² to 38.1±7.4 kg/m² (p<0.01) (by 19.6%), waist circumference from 130.4±9.7 cm to 115±10.3 cm (p<0.01) (by 11.8%). Mean adiponectin levels increased significantly from 22.5±8.1 μg/ml before LGAE to 42.4±11 μg/ml at 6 months (p<0.001) (by 88.4%). Baseline ghrelin levels of 20.23±4.8 femtomol/μL decreased to 2.09±0.6 femtomol/μL at 6 months (p<0.001) (by 89.6%). Mean leptin levels were 23.3±4.9 ng/ml

and 10.5±3.7 ng/ml at baseline and at 6 months, respectively (p<0.001) (by 54.9%). At 6 months after LGAE, there was a positive and significant trends in the parameters of carbohydrate metabolism: fasting glucose decreased from 6.9±1.5 mmol/L to 5.1±0.9 mmol/L (p<0.001) (by 26%), HbA1c from 6.2±1% to 5.3±0.6% (p<0.01) (by 14.5%), insulin from 15.6±7.7 μU/ml to 8.1±0.7 μU/ml (p<0.001) (by 48%), and the HOMA-IR index from 4.5±1.2 to 1.9±0.32 (p<0.001) (by 57.7%).

Conclusion: At 6 months after LGAE, the patients with obesity grades 2 and 3 have demonstrated a reduction in bodyweight of 18–19%, with a decrease in the levels of leptin (the obesity hormone), ghrelin (hunger inducing hormone), and an increase in adiponectin levels, which is a marker of metabolic health. The patients also achieved their individual glycemic goals with a decrease in fasting glucose, insulin, glycated hemoglobin, and demonstrated an improvement in HOMA-IR.

Key words: morbid obesity, left gastric artery embolization, ghrelin, leptin, high molecular adiponectin, fasting glucose, glycated hemoglobin

For citation: Ramazanova ZD, Ametov AS, Pashkova EYu, Khovalkin RG, Shpitonkov MI. Metabolic outcomes of left gastric artery embolization in obese patients (a pilot study). *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(5):330–334. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-042.

Received 19 May 2020; revised 28 September 2021; accepted 30 September 2021; published online 21 October 2021

Zaira D. Ramazanova – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0566-807X>

✉ 95–3–87 Leninskiy prospekt, Moscow, 119313, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 586 30 73. E-mail: zaira.ramazanova.92@bk.ru

Alexandr S. Ametov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>.

E-mail: alexsander.ametov@gmail.com

Evgeniya Yu. Pashkova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology²; Head of Department of Endocrinology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Ruslan G. Khovalkin – MD, PhD, Head of Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-4768>. E-mail: ruslan_khovalkin@mail.ru

Mikhail I. Shpitonkov – PhD (in Phys. and Math.), Associate Professor, Senior Research Fellow⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7594-049X>.

E-mail: moscow.mixash@bk.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

Z.D. Ramazanova, the study concept and design, patient recruitment, data collection and management, analysis and interpretation of the study results, text writing; A.S. Ametov, the study hypothesis, editing of the manuscript; E.Yu. Pashkova, the study concept, editing of the manuscript; R.G. Khovalkin, patient management, clinical data collection, analysis of the study results; M.I. Shpitonkov, statistical analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

²S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital; 5 2-y Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

³Urban Clinical Hospital Number 29 them. N.E. Bauman; 2 Gospital'naya ploschad', Moscow, 111020, Russian Federation

⁴Federal Research Center "Computer Science and Control"; 44–2 Vavilova ul., Moscow, 119333, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Диагностика и лечение альдостерон-продуцирующей аденомы у молодого пациента: клиническое наблюдение

Хамнуева Л.Ю.¹ • Андреева Л.С.¹ • Токарева Н.П.² • Новожилов А.В.^{1,2} • Ефимов А.А.² • Рожанская Е.В.³

Хамнуева Лариса Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-898X>
✉ 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Российская Федерация.
Тел.: +7 (3952) 40 78 84.
E-mail: hamnueval@mail.ru

Андреева Лариса Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-0004>.
E-mail: andreeva_larisa@mail.ru

Токарева Наталья Петровна – врач-эндокринолог эндокринологического отделения². E-mail: n.p_tokareva@mail.ru

Новожилов Александр Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии¹, заведующий отделением портальной гипертензии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-287X>.
E-mail: novojilov_av@mail.ru

Ефимов Андрей Анатольевич – заведующий отделением лучевой диагностики². E-mail: efimov@mail.ru

Рожанская Елена Вячеславовна – врач-патологоанатом³.
E-mail: rozha1974@mail.ru

Распространенность первичного гиперальдостеронизма (ПГА) среди лиц с эссенциальной артериальной гипертензией составляет около 5–10%. Приведен клинический пример 32-летнего пациента, который несмотря на типичную клиническую картину ПГА наблюдался в первичном звене по поводу миалгии и резистентной к терапии артериальной гипертензии. Обсуждены клинические и лабораторные показатели пациента с диагностированной односторонней альдостеромой и эффективность проведенного лечения. Общепринятый алгоритм диагностики ПГА при выявлении односторонней альдостерон-продуцирующей аденомы у лиц молодого возраста не предполагает проведения сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен. Это ускоряет этап дифференциальной диагностики и способствует принятию решения о хирургическом лечении. Данный упрощенный алгоритм диагностики был успешно применен у этого пациента. Обоснованное оперативное вмешательство привело к излечению больного. Знакомство врачей разных специальностей с актуальной информацией о ПГА и внедрение

в широкую клиническую практику скрининговых методов диагностики, в первую очередь исследования альдостерон-ренинового соотношения, будут способствовать максимально раннему выявлению заболевания и предотвращению развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, альдостерон-продуцирующая аденома, альдостерон-рениновое соотношение, клиническое наблюдение

Для цитирования: Хамнуева ЛЮ, Андреева ЛС, Токарева НП, Новожилов АВ, Ефимов АА, Рожанская ЕВ. Диагностика и лечение альдостерон-продуцирующей аденомы у молодого пациента: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2021;49(5):335–341. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-039.

Поступила 21.06.2021; доработана 15.08.2021; принята к публикации 16.08.2021; опубликована онлайн 10.09.2021

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница; 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро»; 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100–17, Российская Федерация

В условиях реальной клинической практики важное значение имеет своевременная диагностика первичного гиперальдостеронизма (ПГА). Пациенты с ПГА характеризуются более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в сравнении с больными того же возраста и пола

с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и такой же степенью повышения артериального давления (АД) [1, 2]. Так, данные систематического обзора и метаанализа 31 исследования показали, что у нелеченых пациентов с ПГА риск инсульта в 2,58, ишемической болезни сердца в 1,77, фибрилляции предсердий в 3,52 и сердечной



недостаточности в 2,05 раза выше, чем у пациентов с АГ [3].

На амбулаторно-поликлиническом этапе диагностика ПГА вызывает определенные трудности, что, с одной стороны, обусловлено относительно редкой частотой заболевания, с другой – недостаточной осведомленностью врачей о его клинических проявлениях и алгоритме диагностики. В Китае, например, распространенность ПГА у пациентов с впервые диагностированной АГ составляет не менее 4% [4]. По данным итальянских исследователей, у больных с впервые диагностированной и ранее диагностированной артериальной гипертензией ПГА выявлена в 5,9% случаев, при этом частота ПГА возрастала с увеличением степени АГ – от 3,9% при 1-й степени до 11,8% при 3-й [5]. Исследование, проведенное в Германии, показало наличие ПГА у 7% больных АГ, у 11,9% пациентов с резистентной АГ и у 18,3% – с АГ 3-й степени [6]. В целом среди больных АГ распространенность ПГА составляет от 5 до 10% [7].

Основными причинами ПГА выступают двусторонняя гиперплазия надпочечников (около 60% случаев) и альдостерон-продуцирующая аденома (АПА – в 30% случаев) [5, 8, 9]. В соответствии с российскими и европейскими клиническими рекомендациями по ведению больных с ПГА установление диагноза представляет собой трехэтапный процесс:

- скрининговое исследование альдостерон-ренинового соотношения (АРС) у больных с АГ из группы риска ПГА;
- при получении положительного результата (таблица), то есть если АРС выше диагностического порогового значения (англ. cut-off), проводится один из подтверждающих тестов (тест с натриевой нагрузкой, тест с физиологическим раствором, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с каптоприлом), направленных на стимуляцию или супрессию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Диагноз ПГА считается установленным

Пороговое диагностическое значение (cut-off) альдостерон-ренинового соотношения [7, 10]

Показатель	АРП, нг/мл/ч	АРП, пмоль/л/мин	ПКР, мЕд/л	ПКР, нг/л
Альдостерон, нг/дл	30	2,5	3,7	5,7
Альдостерон, пг/мл	300	25	37	57
Альдостерон, пмоль/л	750	60	91	144

АРП – активность ренина плазмы, ПКР – прямая концентрация ренина

без проведения дальнейшего подтверждающего тестирования при сочетании спонтанной гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы, плазменной концентрации альдостерона более 20 нг/дл (550 пмоль/л);

- при положительном результате подтверждающего теста проводится дифференциальная диагностика АПА и двусторонней гиперплазии надпочечников, включающая компьютерную томографию надпочечников и сравнительный селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен с целью выявления односторонней продукции альдостерона [7, 10].

Основываясь на результатах обследования, должна быть определена последующая тактика лечения – проведение адреналэктомии при АПА или длительная медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов при двусторонней гиперплазии надпочечников. К довольно редким исключениям из общих рекомендаций относят пациентов молодого возраста с гипокалиемией, уровнем альдостерона более 30 нг/дл и односторонним образованием надпочечников, которые могут быть направлены на оперативное лечение без проведения сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен [7, 10].

В предлагаемом клиническом примере мы не только представляем анамнез заболевания, клиническую картину, этапы диагностики и ведения пациента с АПА, но и актуализируем проблему своевременной диагностики ПГА у пациентов молодого возраста с резистентной АГ.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 32 года. В возрасте 30 лет впервые стал отмечать выраженную мышечную слабость, резкую утомляемость при выполнении самых незначительных физических нагрузок, через несколько недель присоединились ощущения «ползания мурашек» в кистях и стопах. Пациент обратился к неврологу в поликлинику по месту жительства. Был установлен диагноз миалгии, назначена терапия, которая не улучшила его состояние. При обследовании у участкового терапевта выявлена АГ с повышением АД до 160/100 мм рт. ст. Назначена антигипертензивная терапия (лозартан 50 мг в сутки в сочетании с амлодипином 5 мг в сутки). На ее фоне в течение 10 месяцев АД стабилизировалось на уровне 140/90 мм рт. ст.

С начала 2020 г. пациент стал отмечать нарастание АД до 200/100 мм рт. ст. Терапевтом расширена терапия (лозартан 50 мг 2 раза в сутки, амлодипин 10 мг в сутки, моксонидин 0,2 мг в сутки, бисопролол 5 мг

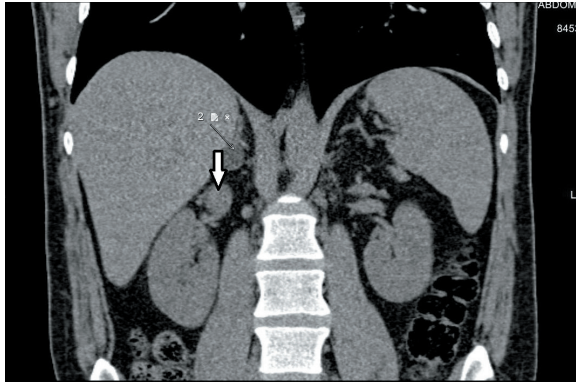


Рис. 1. Объемное образование правого надпочечника (указано стрелкой) по данным мультиспиральной компьютерной томографии

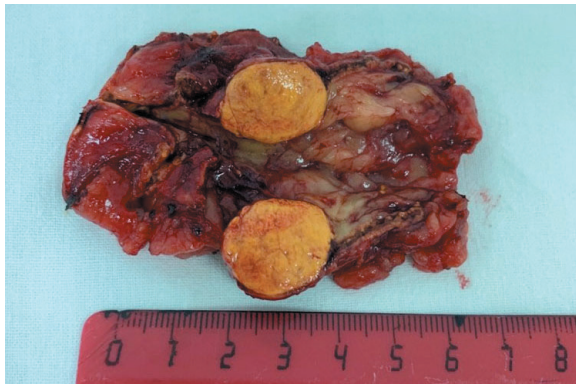


Рис. 2. Макропрепарат: правый надпочечник 4 × 3 × 3,5 см с опухолью 1,5 см в диаметре

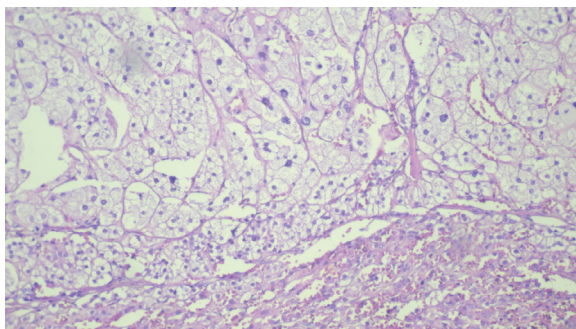


Рис. 3. Микропрепарат: гистологическая картина светлоклеточной аденомы правого надпочечника, окраска гематоксилином и эозином; × 200

в сутки, индапамид 2,5 мг в сутки), но целевые уровни не были достигнуты, АД регистрировалось в пределах 170–180/90–100 мм рт. ст. Пациент продолжал лечение у невролога, при этом отмечал дальнейшее нарастание общей и мышечной слабости, появление судорог в мышцах верхних и нижних конечностей. В сентябре 2020 г. состояние резко ухудшилось. Со слов пациента,

«наступила сильнейшая слабость, отказ всех мышц тела, я лежал и не мог пошевелиться». Пациент был направлен на стационарное лечение в неврологическое отделение, где выявили повышение креатинкиназы и снижение калия до 1,8–2,3 ммоль/л. Учитывая наличие клинических (молодой пациент с АГ, резистентной к терапии пятью группами лекарственных препаратов; общая и выраженная мышечная слабость) и лабораторных (гипокалиемия) данных, позволяющих предположить ПГА, было рекомендовано дообследование у эндокринолога. В октябре 2020 г. на амбулаторном этапе обследования уровень альдостерона составил 700 пг/мл (70 нг/дл) (референсные значения в положении сидя 25–315 пг/мл), прямой концентрации ренина плазмы – 0,5 мкМЕ/мл (референсные значения при заборе крови в вертикальном положении 4,4–46,1 мкМЕ/мл), АРС = 1400 при общепринятом диагностическом пороговом значении АРС в отношении ПГА (cut-off) – 37 для данных единиц измерения [7]; результаты получены на вышеуказанной антигипертензивной терапии. Пациенту проведена высокоразрешающая мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) надпочечников толщиной реформатированных срезов 1,0–3,0 мм с последующим трехмерным анализом изображений MPR и VRT-реконструкций: правый надпочечник Y-образной формы, с неровными контурами, в латеральной ножке определяется образование размерами до 15,4 × 18,4 × 18,9 мм (14 ед Н), овальной формы, с четкими конурами, толщина тела 5,0 мм, латеральной ножки 2,0 мм; левый надпочечник Y-образной формы, с ровными контурами, однородной структуры (25 ед Н), толщиной тела 5,7 мм, медиальной ножки 3,0 мм, латеральной ножки 2,7 мм. Заключение: образование правого надпочечника (рис. 1).

С целью проведения дифференциального диагноза исследованы метилированные катехоламины плазмы (результат в пределах референсных значений), а также выполнены функциональные тесты, которые отвергли эндогенный гиперкортицизм, что позволило исключить феохромоцитому и кортикостерому у пациента. Таким образом, в результате обследования установлен диагноз «ПГА, альдостерон-продуцирующая опухоль правого надпочечника». Пациент был переведен на антигипертензивную терапию верапамилом пролонгированной формы с рекомендацией последующей госпитализации в эндокринологическое отделение.

В ноябре 2020 г. пациент поступил в отделение эндокринологии ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (ИОКБ) с жалобами на общую и мышечную слабость, повышенную утомляемость, учащенные мочеиспускания в ночное время, ощущения онемения и «ползания мурашек» в кистях рук и стопах, повышенное АД до 180/90 мм рт. ст. Ранее, 3 недели назад, был переведен на терапию верапамилом



продолжительной формы в дозе 180 мг в сутки с отменой многокомпонентной антигипертензивной терапии с целью исследования показателей альдостерона и ренина на препаратах, имеющих минимальное влияние на указанные гормоны. При поступлении калий в плазме 2,2–2,5 ммоль/л. Проводилась коррекция гипокалиемии путем внутривенных инфузий препаратов калия хлорида под контролем уровня калия крови, что позволило достичь уровня калия 3,5–3,8 ммоль/л. На фоне нормокалиемии повторно определен уровень альдостерона – 1709 пг/мл (референсные значения в положении сидя 25–315 пг/мл), активность ренина плазмы (АРП) – 0,2 нг/мл/ч (референсные значения – 0,48–4,88 нг/мл/ч в положении стоя 2 часа), АРС – 8545, при пороговом значении (cut-off) – 750 для данных единиц измерения. Для диагностики возможных осложнений ПГА проведена эхокардиография, выявившая диастолическую дисфункцию левого желудочка. В лечении АГ назначены в суточной дозе спиронолактон 250 мг, лозартан 100 мг, амлодипин 10 мг, моксонидин 0,2 мг, бисопролол 5 мг.

Согласно рекомендациям, при сочетании спонтанной гипокалиемии и неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы и плазменной концентрации альдостерона > 20 нг/дл (550 пмоль/л) диагноз ПГА считается установленным без подтверждающих тестов. Пациентам моложе 35 лет с гипокалиемией (без приема диуретиков), лабораторно подтвержденным ПГА и односторонней аденомой надпочечника по данным компьютерной томографии показана односторонняя адреналэктомия без проведения сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен [7, 10]. С учетом жалоб и анамнеза пациента, клинических проявлений – неудовлетворительно контролируемой АГ, выраженной общей и мышечной слабости, данных лабораторных исследований (спонтанной гипокалиемии, высокого АРС, одностороннего образования надпочечника по данным МСКТ) пациенту рекомендовано оперативное лечение.

После получения согласия пациент переведен в отделение портальной гипертензии ГБУЗ ИОКБ для проведения хирургического лечения. 07.12.2020 выполнена правосторонняя адреналэктомия лапаротомным доступом (рис. 2).

По результатам морфологического исследования в правом надпочечнике подтверждено наличие образования, гистологическое заключение – светлоклеточная аденома коры надпочечника (рис. 3).

В первые сутки послеоперационного периода у пациента отмечалось снижение АД до 110–120/65–80 мм рт. ст.; антигипертензивные препараты были полностью отменены; уровень калия крови составил 3,7 ммоль/л. В течение 3 суток после оперативного вмешательства проводились внутривенные инфузии

препаратов калия хлорида. На фоне их отмены уровень калия плазмы сохранялся в пределах 3,4–3,7 ммоль/л. Состояние пациента значительно улучшилось: отмечалось уменьшение общей и мышечной слабости, исчезновение ощущения «ползания мурашек» в конечностях, нормализовалось артериальное давление. МСКТ надпочечников в динамике, проведенное на 3-и сутки после хирургического вмешательства, показало: правый надпочечник удален, в его ложе определяются тяжистые структуры, в области надпочечниковой артерии определяется металлическая клипса; левый надпочечник обычной формы с ровными контурами, однородной структуры, в размерах не увеличен. На 5-е сутки после оперативного вмешательства уровень альдостерона плазмы составил 93 пг/мл (до оперативного вмешательства – 1709 пг/мл), АРП – 0,15 нг/мл/ч.

Пациент выписан через 7 дней после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии с уровнем АД 115–120/70–80 мм рт. ст. без приема каких-либо антигипертензивных препаратов, с нормокалиемией. Через 6 месяцев после проведенного вмешательства у пациента отсутствует АГ, показатели калия плазмы находятся в референсных пределах.

Обсуждение

Несмотря на то что ПГА признан наиболее распространенной среди пациентов с АГ формой вторичной гипертензии [9, 11, 12], его своевременная диагностика в первичной амбулаторно-поликлинической службе вызывает затруднения и приводит у ряда пациентов к длительному периоду течения заболевания до установления правильного диагноза. В рассматриваемом нами клиническом примере пациент в течение 2 лет наблюдался с резистентной к терапии АГ и неясного генеза миастенией и миалгией. Недооценка сочетания этих проявлений у молодого человека, а также отсутствие исследования калия в плазме на амбулаторном этапе привело к несвоевременной диагностике заболевания, несмотря на достаточно типичную клиническую картину ПГА. В соответствии с клиническими рекомендациями, при наличии подобных проявлений у пациента обязательно должна быть исключена вторичная АГ [13].

Подход к диагностике ПГА должен быть поэтапным (описано выше). Начинать следует со скрининга АРС у лиц из группы риска, в которую входят пациенты с устойчивым АД выше 150/100 мм рт. ст. по каждому из трех измерений, полученных в разные дни; с АГ, устойчивой к трем традиционным гипотензивным препаратам (включая диуретик), или с АД, контролируемым четырьмя гипотензивными препаратами или более; с АГ и спонтанной гипокалиемией,



в том числе спровоцированной диуретиками; с АГ и инциденталомой надпочечников; с АГ и семейным анамнезом ранней гипертензии или нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте (< 40 лет); с АГ и наличием ПГА у члена семьи 1-й степени родства. Далее проводятся этапы подтверждающего тестирования и классификация подтипов ПГА с определением тактики ведения – хирургического или медикаментозного лечения [14]. При обсуждении алгоритма обследования вызывают интерес результаты исследования AQUARR (The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism Study), согласно которым АРС дает ключевую количественную информацию, позволяющую при правильном использовании упростить диагностику и сэкономить средства и ресурсы. При высоких значениях АРС – более 100 нг/дл (нг/мл/ч) – у пациентов с АПА частота ложноположительных результатов была незначительной, а специфичность приближалась к 100%, положительное отношение правдоподобия экспоненциально увеличивалось вместе с отношением шансов. Авторы предполагают, что диагностический алгоритм может быть упрощен для большого числа пациентов с АГ, прошедших скрининг на ПГА, что приведет к более эффективному выявлению случаев АПА и, в конечном итоге, к более рентабельному лечению АГ [12]. В описываемом нами наблюдении АРС составило 854,5 при пороговом значении (cut-off) 30 нг/дл / нг/мл/ч. Принимая во внимание результаты исследования AQUARR, высокое АРС свидетельствовало о наличии АПА у пациента уже на первом этапе обследования.

В реальной клинической практике определение АРС у пациентов с АГ в качестве скринингового исследования может вызывать затруднения вследствие необходимости изменения антигипертензивной терапии с целью назначения препаратов, обладающих минимальным влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Вместе с тем в известной клинике Мэйо (США) – одном из крупнейших медицинских и исследовательских центров мира – применяются такие подходы к диагностике ПГА, которые не предполагают смены гипотензивных лекарственных препаратов при изучении АРС до порогового уровня альдостерона плазмы более 277 пмоль/л (более 10 нг/дл) и АРП менее 1 нг/мл/ч или прямой концентрации ренина ниже референса [15]. В представленном нами наблюдении у пациента на пятикомпонентной антигипертензивной терапии уровень альдостерона плазмы составлял 700 пг/мл (70 нг/дл), прямой концентрации

ренина плазмы – 0,5 мкМЕд/мл (ниже референса), АРС = 1400 при пороговом значении (cut-off) 37 для данных единиц измерения. Перевод на пролонгированный верапамил и повторное исследование через 3 недели не изменило интерпретацию результата, но удлинено этап диагностики: альдостерон – 1709 пг/мл, АРП – 0,2 нг/мл/ч, АРС – 8545, при пороговом значении (cut-off) 750 для данных единиц измерения, что свидетельствовало о ПГА у пациента.

В настоящее время именно сравнительный селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен признан золотым стандартом диагностики для уточнения одностороннего или двустороннего характера секреции альдостерона у больных с ПГА. Проведенные исследования показали: выделяется группа пациентов с ПГА, у которых нет необходимости проведения этого инвазивного и малодоступного теста. По мнению Е.М. Күперс и соавт., его можно не проводить у пациентов моложе 40 лет с типичной АПА размером не менее 8 мм при уровне калия в сыворотке менее 3,5 ммоль/л и/или расчетной скорости клубочковой фильтрации не менее 100 мл/мин/1,73 м² [16]. В представленном нами клиническом наблюдении был применен упрощенный алгоритм диагностики ПГА, поскольку пациент соответствовал критериям, наличие которых позволяет без проведения сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен установить одностороннюю продукцию альдостерона: возраст моложе 35 лет, гипокалиемия (без приема диуретиков), лабораторно подтвержденный ПГА и односторонняя аденома надпочечника по данным МСКТ [7, 10]. Вместе с тем данные рекомендации опираются на результаты небольших ретроспективных наблюдательных исследований [17]. В этой связи клинические наблюдения, подтверждающие обоснованность упрощенного алгоритма диагностики ПГА у данной группы больных, имеют несомненную ценность для его широкого применения в реальной клинической практике. Следует отметить, что данный алгоритм может быть применен только к 10% пациентов с ПГА [16].

Заключение

В результате диагностики АПА у пациента молодого возраста и проведенного оперативного вмешательства достигнута стойкая нормотензия, отсутствуют электролитные и нейромышечные нарушения, полностью восстановлена трудоспособность. Представленное клиническое наблюдение показывает: для максимально ранней диагностики



заболевания врачи, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, должны владеть актуальной информацией по проблемам диагностики и лечения ПГА. Учитывая, что среди больных АГ частота ПГА колеблется в пределах 5–10%, необходимо широкое внедрение в клиническую практику скринингового тестирования групп риска

(исследование APC), позволяющего верифицировать ПГА на начальном этапе дифференциально-диагностического поиска. Индивидуализация подходов при выполнении диагностического алгоритма в зависимости от возраста и лабораторных данных позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с ПГА. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Авторы заявили о том, что внесли равный существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, получение, анализ данных и их интерпретацию; написание статьи и/или существенную переработку ее научного и интеллектуального содержания. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243–1248. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
2. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5070–5076. doi: 10.1210/jc.2005-0681.
3. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41–50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
4. Xu Z, Yang J, Hu J, Song Y, He W, Luo T, Cheng Q, Ma L, Luo R, Fuller PJ, Cai J, Li Q, Yang S; Chongqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group. Primary aldosteronism in patients in China with recently detected hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(16):1913–1922. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.052.
5. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, Gabetti L, Mengozzi G, Williams TA, Rabbia F, Veglio F, Mulatero P. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811–1820. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052.
6. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Völzke H, Beuschlein F, Seissler J, Rettig R, Felix SB, Bifflar R, Döring A, Meisinger C, Peters A, Wichmann HE, Nauck M, Wallaschofski H, Reincke M. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):7–15. doi: 10.1530/EJE-11-1013.
7. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889–1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
8. Schirpenbach C, Reincke M. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):220–227. doi: 10.1038/ncpendmet0430.
9. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045–1050. doi: 10.1210/jc.2003-031337.
10. Мельниченко ГА, Платонова НМ, Бельцевич ДГ, Юкина МЮ, Молашенко НВ, Трошина ЕА. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75–85. [Melnichenko GA, Platonova NM, Beltsevich DG, Yukina MY, Molashenko NV, Troshina EA. [Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment]. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75–85. Russian.]
11. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293–2300. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.
12. Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, Cesari M, Seccia TM, Plebani M, Rossi GP; PAPY Study Investigators. Quantitative Value of Aldosterone-Renin Ratio for Detection of Aldosterone-Producing Adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005574. doi: 10.1161/JAHA.117.005574.
13. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогада СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Вавилова ТВ, Виллевалде СВ, Галявич АС, Глезер МГ, Гринева ЕН, Гринштейн ЮИ, Драпкина ОМ, Жернакова ЮВ, Звартау НЭ, Кисляк ОА, Козиолова НА, Космачева ЕД, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Небие-



ридзе ДВ, Недошивин АО, Остроумова ОД, Ощепкова ЕВ, Ратова ЛГ, Скибицкий ВВ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА, Шальнова СА, Шестакова МВ, Якушин СС, Янишевский СН. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Vilevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA,

Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.]

14. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and management of primary hyperaldosteronism. Surg Clin North Am. 2019;99(4):731–745. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.010.

15. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019;285(2):126–148. doi: 10.1111/joim.12831.

16. Küpers EM, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3530–3537. doi: 10.1210/jc.2012-1917.

17. Dick SM, Queiroz M, Bernardi BL, Dall'Agnol A, Brondani LA, Silveiro SP. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism. Clin Chem Lab Med. 2018;56(3):360–372. doi: 10.1515/cclm-2017-0217.

Diagnosis and treatment of aldosterone-producing adenoma in a young patient: a clinical case

L.Yu. Khamnueva¹ • L.S. Andreeva¹ • N.P. Tokareva² • A.V. Novozhilov^{1,2} • A.A. Efimov² • E.V. Rozhanskaya³

The prevalence of primary hyperaldosteronism (PHA) among individuals with essential arterial hypertension is about 5 to 10%. We present a clinical case of a 32 year old male patient, who despite the full clinical picture of PHA, was managed in primary care setting with the diagnosis of myalgia and treatment-resistant arterial hypertension. The article discusses clinical and laboratory parameters of the patient with the diagnosis of unilateral aldosteroma and the efficacy of its treatment. The generally accepted algorithm of PHA diagnosis with unilateral aldosterone-producing adenoma in young patients does not involve comparative selective blood sampling from adrenal veins. This accelerates the differential diagnosis and facilitates the decision to undertake surgery. This simplified diagnostic algorithm was successfully applied in the patient. Reasonable surgical intervention has led to the recovery of the patient. Awareness of various medical specialties of the up-to-date

information on PHA and wide implementation of its screening into clinical practice, first of all, assessment of aldosterone-renin ratio, would allow for detection of the disease as early as possible and prevention of the development of life-threatening cardiovascular complications.

Key words: arterial hypertension, adults, primary aldosteronism, aldosterone-producing adenoma, aldosterone-renin ratio, case report

For citation: Khamnueva LYu, Andreeva LS, Tokareva NP, Novozhilov AV, Efimov AA, Rozhanskaya EV. Diagnosis and treatment of aldosterone-producing adenoma in a young patient: a clinical case. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(5):335–341. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-039.

Received 21 June 2021; revised 15 August 2021; accepted 16 August 2021; published online 10 September 2021

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of his personal medical information in an anonymized form in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

The authors claim that they have equally and significantly contributed into the study design and/or concept, data collection, management, analysis and interpretation, text writing and/or its significant revision of its scientific and intellectual contents. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Larisa Yu. Khamnueva – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-898X>

✉ 1 Krasnogo Vosstaniya ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation. Tel.: +7 (3952) 40 78 84. E-mail: hamnueval@mail.ru

Larisa S. Andreeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-0004>. E-mail: andreeva_larisa@mail.ru

Natalya P. Tokareva – MD, Endocrinologist, Department of Endocrinology². E-mail: n.p_tokareva@mail.ru

Alexandr V. Novozhilov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Surgery¹; Head of the Department of Portal Hypertension²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1957-287X>. E-mail: novozhilov_av@mail.ru

Andrey A. Efimov – Head of the Department of Radiation Diagnostics². E-mail: efim@mail.ru

Elena V. Rozhanskaya – MD, Pathologist³. E-mail: rozha1974@mail.ru

¹ Irkutsk State Medical University; 1 Krasnogo Vosstaniya ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

² Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100 Yubileyny mikrorayon, Irkutsk, 664049, Russian Federation

³ Irkutsk Regional Pathological Bureau; 100–17 Yubileyny mikrorayon, Irkutsk, 664049, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Персистирующий евстахийев клапан и транзиторная артериальная гипоксемия у новорожденного: клиническое наблюдение

Тараян М.В.¹ • Дроздова А.И.² • Бондарева И.О.¹ • Ефремов Е.С.¹ • Вишнякова М.В.¹

Тараян Марат Владимирович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-1679>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–5, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 693 81 35.
E-mail: tarayan@mail.ru

Дроздова Альфия Измайловна – руководитель отделения детской кардиологии²

Бондарева Ирина Олеговна – врач детский кардиолог отделения кардиохирургии¹

Ефремов Евгений Сергеевич – врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии¹

Вишнякова Марина Валентиновна – д-р мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-636X>

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, Российская Федерация

Евстахийев клапан (ЕК) располагается в устье нижней полой вены и представляет собой анатомическую структуру нормального сердца. ЕК играет важную роль в фетальном кровообращении, направляя поток крови из нижней полой вены через открытое овальное окно в левое предсердие. Тем самым он обеспечивает системный кровоток у плода, минуя легочную циркуляцию. После рождения, в связи с закрытием открытого овального окна, клапан перестает выполнять свою функцию и подвергается обратному развитию или регрессу. Обычно удлиненный ЕК – клинически незначимая ультразвуковая находка. Но в отдельных случаях он может вызывать выраженные гемодинамические нарушения и как следствие – нарушения ритма, задержку развития у плода и транзиторную гипоксемию у новорожденных. Крайне редко он может быть причиной шунтирования крови через открытое овальное окно справа налево, приводя к десатурации. Клинически это проявляется центральным цианозом новорожденных и младенцев, дифференциальная диагностика состояния проводится в условиях отделений неонатальных реанимаций и интенсивной терапии.

В данном сообщении мы представили случай транзиторной артериальной гипоксемии у младенца с увеличенным ЕК и межпредсердным сообщением. Ребенок 1 месяца жизни был переведен из отделения детской кардиологии с историей транзиторных гипоксических приступов, обусловленных право-левым сбросом

на дефекте межпредсердной перегородки по причине обструкции трикуспидального клапана удлиненным ЕК. Данные инструментальных методов обследования, включая контрастную томографию, подтвердили наши предположения. Стабильное состояние младенца в течение последующих 10 дней наблюдения позволило избрать консервативную тактику до сроков, принятых в лечении детей с дефектом межпредсердной перегородки.

Возможность спонтанной инволюции избыточного ЕК, а также естественный рост ребенка и его внутрисердечных структур определяют, как правило, благополучный прогноз и отказ от хирургического лечения, что и было наглядно продемонстрировано в представленном нами клиническом наблюдении.

Ключевые слова: удлиненный евстахийев клапан, сеть Хиари, право-левый сброс, новорожденные

Для цитирования: Тараян МВ, Дроздова АИ, Бондарева ИО, Ефремов ЕС, Вишнякова МВ. Персистирующий евстахийев клапан и транзиторная артериальная гипоксемия у новорожденного: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2021;49(5):342–346. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-050.

Поступила 28.10.2021; доработана 11.11.2021; принята к публикации 18.11.2021; опубликована онлайн 03.12.2021

Евстахийев клапан (ЕК) – анатомическая структура нормального сердца. ЕК принадлежит важная роль в фетальном кровообращении. Располагаясь в устье нижней полой вены, он направляет поток крови в обход легочной циркуляции из нижней

полой вены через открытое овальное окно в левое предсердие, обеспечивая системный кровоток у плода. После рождения, в связи с закрытием открытого овального окна, клапан перестает выполнять свою функцию и подвергается обратному развитию или регрессу. Существует большая



вариабельность в размерах, форме, протяженности, толщине ЕК, который обнаруживается при эхокардиографическом исследовании (Эхо-КГ) после рождения. В большинстве случаев удлиненный ЕК не вызывает никаких гемодинамических нарушений и не требует лечения [1–3]. Крайне редко он может быть причиной шунтирования крови через открытое овальное окно справа налево, приводя к десатурации, что клинически проявляется центральным цианозом [4–7]. Такие состояния новорожденных и младенцев нуждаются в дифференциальной диагностике в условиях отделений неонатальных реанимаций и интенсивной терапии. В данном сообщении мы представили случай транзиторной артериальной гипоксемии у младенца с увеличенным ЕК и межпредсердным сообщением.

Клиническое наблюдение

Ребенок 1 месяца жизни был переведен в кардиохирургическое отделение с диагнозом транзиторной артериальной гипоксемии, обусловленной, возможно, стенозом трикуспидального клапана. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, первых родов, от матери 36 лет с отягощенным акушерским анамнезом. Родился в срок, масса тела при рождении 3500 г, рост 54 см, АПГАР – 6–7 баллов. В родильном зале в связи с нарастанием артериальной гипоксемии, зависимостью от кислорода был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких. При Эхо-КГ критический врожденный порок сердца с дуктусзависимой гемодинамикой не выявлен. В течение последующих 5 суток при нормализации состояния был переведен на вспомогательный режим вентиляции и экстубирован, однако продолжал

демонстрировать умеренную десатурацию – SaO_2 92–94% – и зависимость от кислорода. В связи с наличием внутриутробной инфекции (высокие титры цитомегаловируса, герпеса) получал специфическую противовирусную терапию, был проведен курс антибактериальной терапии. За время пребывания в отделении патологии новорожденных дважды отмечались эпизоды десатурации и беспокойства с падением SaO_2 до 88%. Указанные состояния купировались самостоятельно. Ребенок был выписан из отделения под наблюдение педиатра по месту жительства, однако через 2 недели госпитализирован в кардиологическое отделение в связи с повторным эпизодом десатурации и цианоза. При экспертном Эхо-КГ исследовании обнаружен удлиненный ЕК, пролабирующий через трикуспидальный клапан в правый желудочек и создающий умеренную его обструкцию, небольшой дефект межпредсердной перегородки с право-левым сбросом крови. Ребенок был переведен в кардиохирургический стационар для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

На момент поступления в стационар состояние пациента удовлетворительное. За месяц жизни отмечена хорошая прибавка в массе тела – 900 г. Кожные покровы и видимые слизистые розовые. В легких пуэрильное дыхание, проводится во все отделы. Частота сердечных сокращений – 127 в минуту, артериальное давление на руках и ногах без градиента – 78/46 мм рт. ст., SaO_2 по пульсоксиметру 94–95%, печень не увеличена, периферический кровоток удовлетворительный. При рентгенографии в прямой проекции сердце расширено в поперечнике, легочный рисунок обогащен (рис. 1).

При трансторакальной Эхо-КГ размеры полостей сердца были в пределах возрастной нормы. Размеры клапанов аорты и легочной артерии были сопоставимы

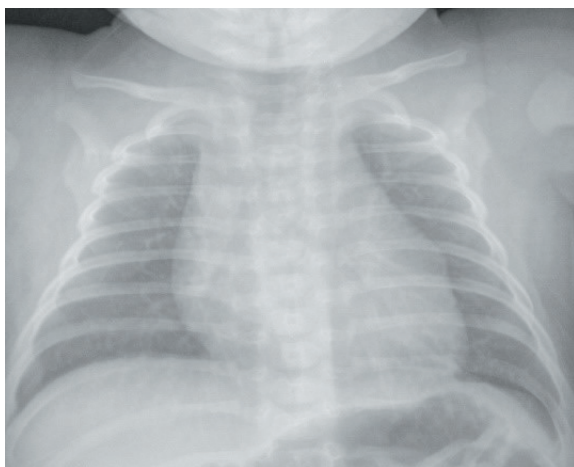


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, расширение тени сердца (кардиоторакальный индекс 58%)

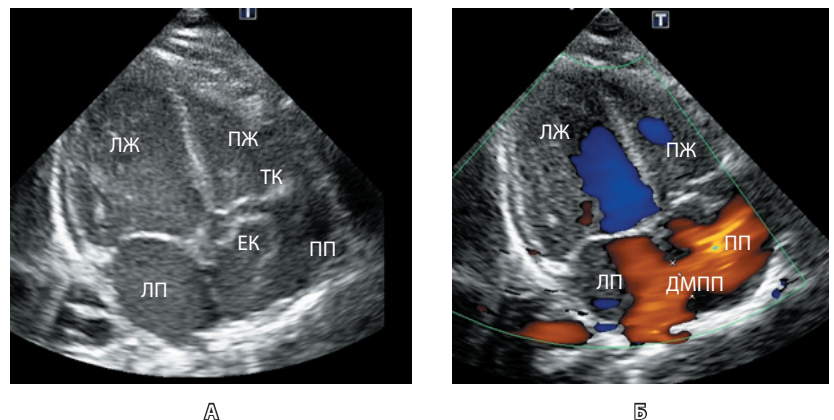


Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография, четырехкамерная проекция: А – линейный эхо-сигнал в проекции трикуспидального клапана (ТК), Б – цветная доплер-эхокардиография, лево-правый сброс на дефект межпредсердной перегородки (ДМПП); ЕК – евстахиев клапан, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие

и составили 8 и 9 мм соответственно. В сечении сердца по длинной оси из четырехкамерной позиции лоцировался удлинненный ЕК, пролабирующий в полость правого предсердия, располагаясь над трикуспидальным клапаном. Удлинненный ЕК создавал незначительную обструкцию кровотока – пиковый диастолический градиент давления 7–10 мм рт. ст. В области межпредсердной перегородки обнаружен центральный ее дефект 7 мм с право-левым сбросом крови в отдельных кардиоциклах (преимущественно сброс через дефект лево-правый) (рис. 2).

При мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием (со специальным разведением контрастного препарата для уменьшения артефактов в правых камерах сердца) в полости правого предсердия обнаружен линейный дефект контрастирования неправильной формы, расцененный как сеть Хиари (рис. 3).

В течение всего периода наблюдения состояние ребенка было стабильным, эпизодов десатурации и признаков недостаточности кровообращения не отмечено. Учитывая стабильность клинического состояния, а также отсутствие значимых нарушений центральной гемодинамики от хирургического вмешательства решено воздержаться, ребенок был выписан из клиники.

Обсуждение

Удлинненный ЕК, обнаруживаемый после рождения в полости правого предсердия, часто называют сетью Хиари по имени Ханса Хиари, описавшего это образование в 1897 г. [8]. Обычно остатки ЕК, или сеть Хиари, выглядят как тонкая удлинненная фенестрированная мембрана (рис. 4), исходящая из устья нижней полой вены [1–3]. Как правило, ЕК подвергается инволюции внутриутробно в интервале 9–15 недель гестации. Причина, по которой происходит задержка его обратного развития, точно не известна. Редко увеличенный ЕК может приводить к патологии у плода – нарушениям ритма, водянке, недоразвитию праворасположенных сердечных структур. Опубликовано небольшое число наблюдений внутриутробной диагностики сети Хиари, приводящей к нарушениям развития плода или симулирующей наличие опухоли в полости правого предсердия либо мембраны [9–11]. Однако постнатальная диагностика сети Хиари у симптомных новорожденных, демонстрирующих транзиторную гипоксемию, как в нашем клиническом наблюдении, послужила поводом для публикации серии клинических наблюдений [4–6, 9]. М.И. Акçабоу и соавт. описали случай стойкого цианоза и зависимости от кислорода у младенца на протяжении 20 дней после рождения [7]. W.J. Gussenhoven и соавт. [4],

L. Lanzarini и E. Lucca [5], B.L. Wolfe и соавт. [12] представили 3 клинических наблюдения, в которых удлинненный ЕК был причиной персистирующей обструкции кровотока и цианоза, что потребовало хирургического лечения. В серии из 14 наблюдений А. Trento и соавт. [6] описали 9 пациентов, у которых причиной выраженных нарушений центральной гемодинамики была сеть Хиари. В 2 из указанных наблюдений сеть Хиари была представлена плотной парусящей

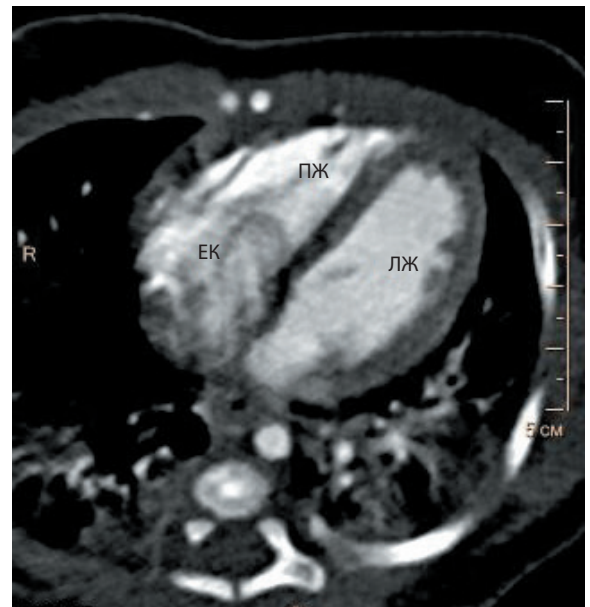


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография, артериальная фаза контрастного усиления. Визуализация дефекта контрастирования неправильной формы с полости правого предсердия (сеть Хиари), достигающего трикуспидального клапана; ЕК – евстахиев клапан, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек



Рис. 4. Препарат части правого предсердия, сеть Хиари (источник: <https://serdceplus.ru/>)



мембраной в виде «чулка» (англ. windsock), пролабирующей через трикуспидальный клапан. Она приводила к обструкции легочного кровотока и задержке роста правого желудочка и клапана легочной артерии, что потребовало хирургической резекции образования.

Механизм возникновения артериальной гипоксемии при удлинённом ЕК объясняется обструкцией кровотока через трикуспидальный клапан и шунтированием крови справа налево через открытое овальное окно или дефект межпредсердной перегородки, преимущественно в диастолу, либо вне зависимости от стадии сердечного цикла [13]. У нашего пациента на момент госпитализации в кардиохирургический стационар мы не зарегистрировали потока крови справа налево, что свидетельствовало об отсутствии значимой обструкции трикуспидального клапана удлинённым ЕК, возможно, в связи с ростом ребенка. Данное предположение подтверждается динамикой показателя диастолического градиента давления на трикуспидальном клапане – 17 мм рт. ст. на момент осмотра в кардиологическом стационаре и 7 мм рт. ст. к исходу первого месяца жизни, а также равными размерами фиброзного кольца клапана аорты и легочной артерии, на что мы и ориентировались при выборе консервативной тактики лечения.

Дополнительная информация

Согласие пациента

Законные представители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Следует отметить, что ребенку потребуется закрытие центрального дефекта межпредсердной перегородки в принятые сроки. Возможность использования эндоваскулярных технологий при закрытии дефекта межпредсердной перегородки будет определяться степенью обратного регресса ЕК в течение последующих месяцев наблюдения, ближе к году жизни ребенка.

Заключение

Будучи в большинстве случаев клинически незначимой ультразвуковой находкой, удлинённый ЕК может выступать причиной выраженных гемодинамических нарушений, приводя к нарушениям ритма, задержке развития у плода и транзитной гипоксемии у новорожденных. В связи с этим осведомленность неонатологов, детских кардиологов и педиатров о возможном существовании не всегда безобидной внутрисердечной структуры представляется полезным и важным знанием.

Возможность спонтанной инволюции избыточного ЕК, а также естественный рост ребенка и его внутрисердечных структур определяют, как правило, благополучный прогноз и отказ от хирургического лечения, что и было наглядно продемонстрировано на примере описанного нами клинического наблюдения. ©

Участие авторов

М.В. Тараян – определение стратегии и тактики лечения пациента, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.И. Дроздова – обследование пациента, интерпретация клинических инструментальных данных, редактирование рукописи; И.О. Бондарева – ведение пациента в стационаре и на амбулаторно-поликлиническом этапе, редактирование рукописи; Е.С. Ефремов – обследование пациента, интерпретация клинических инструментальных данных, редактирование рукописи; М.В. Вишнякова – проведение лучевой дифференциальной диагностики, оформление рисунков. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Loukas M, Sullivan A, Tubbs RS, Weinhaus AJ, Derderian T, Hanna M. Chiari's network: review of the literature. *Surg Radiol Anat.* 2010;32(10):895–901. doi: 10.1007/s00276-010-0639-z.
- Bhatnagar KP, Nettleton GS, Campbell FR, Wagner CE, Kuwabara N, Muresian H. Chiari anomalies in the human right atrium. *Clin Anat.* 2006;19(6):510–516. doi: 10.1002/ca.20195.
- Watson T, Kakar P, Srivastava S, Dhanjal TS. Eustachian valve remnant. *Cardiol J.* 2007;14(5): 508–509.
- Gussenhoven WJ, Essed CE, Bos E. Persistent right sinus venosus valve. *Br Heart J.* 1982;47(2):183–185. doi: 10.1136/hrt.47.2.183.
- Lanzarini L, Lucca E. Persistence of the right valve of the sinus venosus resulting in an unusually prominent Chiari network remnant mimicking cor triatriatum dexter. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(1):103–105. doi: 10.1007/s00246-001-0027-x.
- Trento A, Zuberbuhler JR, Anderson RH, Park SC, Siewers RD. Divided right atrium (prominence of the eustachian and thebesian valves). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(3): 457–463.
- Akçaboy Mİ, Ekici F, Tutar E. Unusually redundant Chiari network. *Pediatr Cardiol.*



- 2006;27(4):525–526. doi: 10.1007/s00246-006-6007-4.
8. Chiari H. Über Netzbildungen im rechten Vorhof des Herzens. *Beitr Pathol Anat.* 1897;22:1–10.
9. Bendadi F, van Tijn DA, Pistorius L, Freund MW. Chiari's network as a cause of fetal and neonatal pathology. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(1):188–191. doi: 10.1007/s00246-011-0114-6.
10. Arenas Ramírez J, Fernandez Castro C, Otero Chouza M, Duplá Parugues B, Montes Sanchez R. Persistent and redundant eustachian valve simulating atrial tumor: prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):704–707. doi: 10.1002/uog.3992.
11. Clements J, Sobotka-Plojhar M, Exalto N, van Geijn HP. A connective tissue membrane in the right atrium (Chiari's network) as a cause of fetal cardiac arrhythmia. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(6 Pt 1):709–712. doi: 10.1016/s0002-9378(16)32448-6.
12. Wolfe BL, Stephens EH, Tannous P, Kalinowski V, Lay AS, Forbess JM, Ramlogan SR. Obstructing Eustachian valve in a newborn presenting with profound hypoxemia and atrial arrhythmias. *JTCVS Tech.* 2020;3:265–266. doi: 10.1016/j.jtc.2020.04.008.
13. Gad A, Mannan J, Chhabra M, Zhang XX, Narula P, Hoang D. Prominent Eustachian Valve in Newborns: A Report of Four Cases. *AJP Rep.* 2016;6(1):e33–e37. doi: 10.1055/s-0035-1565920.

Persistent Eustachian valve and transient arterial hypoxemia in a newborn: a clinical observation

M.V. Tarayan¹ • A.I. Drozdova² • I.O. Bondareva¹ • E.S. Efremov¹ • M.V. Vishnyakova¹

The Eustachian valve (EV) is located in the orifice of inferior vena cava and belongs to structures of the normal heart. It plays an important role in the fetal blood flow by directing the flow of blood from inferior vena cava through an open foramen ovale to the left atrium, thereby ensuring the systemic flow in a fetus and bypassing the pulmonary circulation. After birth and upon closure of the foramen ovale, the valve ceases to function and tends to regress. Usually, a prominent EV is a clinically non-significant ultrasound finding. In isolated cases, however, it can cause significant hemodynamic abnormalities and subsequent rhythm disorders, delayed fetal development and transient hypoxemia in newborns. It can extremely rare be a cause of blood right-to-left shunting through the foramen ovale leading to desaturation. Clinically it can manifest by central cyanosis in newborns and infants. The differential diagnosis is made in neonatal intensive care units. We present a case of transient arterial hypoxemia in a newborn with prominent EV and inter-atrial shunt. A one-month old infant was transferred from the Department of Pediatric Cardiology with a history of transient hypoxemic spells related to right-to-left shunting via atrial septal defect

caused by obstruction of the tricuspid valve by the prominent EV. The instrumental findings including contrast-enhanced tomography supported this hypothesis. The patient was stable for subsequent 10 days of the follow-up, which allowed for further conservative managements until the conventional time point for children with an atrial septal defect. Potential regress of the prominent EV, as well as natural growth of an infant and his/hers intracardiac structures, provide mostly favorable outcome without a surgical intervention. This was clearly illustrated in the clinical case.

Key words: prominent Eustachian valve, Chiari's network, intracardiac right-to-left shunting, neonate

For citation: Tarayan MV, Drozdova AI, Bondareva IO, Efremov ES, Vishnyakova MV. Persistent Eustachian valve and transient arterial hypoxemia in a newborn: a clinical observation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(5):342–346. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-050.

Received 28 October 2021; revised 11 November 2021; accepted 18 November 2021; published online 3 December 2021

Marat V. Tarayan – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-1679>
✉ 61/2–5 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 693 81 35.
E-mail: tarayan@mail.ru

Alfiya I. Drozdova – Head of Department of Pediatric Cardiology²

Irina O. Bondareva – Pediatric Cardiologist, Department of Cardiosurgery¹

Evgeniy S. Efremov – Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery¹

Marina V. Vishnyakova – MD, PhD, Head of Department of X-ray Diagnostics¹

Informed consent statement

The patient's legal representatives have voluntarily signed their informed consent to the publication of the patient's personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

M.V. Tarayan, strategy of the patient's management, text writing, check-up of the essential intellectual content, approval of the final version of the manuscript; A.I. Drozdova, evaluation of the patient, interpretation of the assessment results, editing of the manuscript; I.O. Bondareva, in- and out-patient management of the case, editing of the manuscript; E.S. Efremov, evaluation of the patient, interpretation of clinical and instrumental results, editing of the manuscript; M.V. Vishnyakova, radiology differential diagnosis, preparation of the figures. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²Research and Clinical Institute of Children; 62 Bol'shaya Serpukhovskaya ul., Moscow, 115093, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Несбалансированная форма общего открытого атриовентрикулярного канала с доминантным правым желудочком: диагностические критерии, показания к бивентрикулярной коррекции, результаты. Серия клинических наблюдений

Дидык В.П.¹ • Белов В.А.¹ • Бухарева О.Н.¹ • Ларютина О.А.¹ • Акобян Т.Л.¹ • Харсика А.А.¹ • Макаров А.А.¹ • Шнейдер Ю.А.¹

Дидык Вадим Петрович – врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 3¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8438-6339>

✉ 238312, Калининградская область, Гурьевский р-н, пос. Родники, Калининградское шоссе, 4, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 932 29 96.
E-mail: didyk_vadim@mail.ru

Белов Вячеслав Александрович – врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 3¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-8208>

Бухарева Ольга Николаевна – канд. мед. наук, врач детской кардиолог кардиохирургического отделения № 3¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-4641>

Ларютина Ольга Александровна – врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-0660>

Акобян Тигран Левонич – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8730-4274>

Харсика Артем Александрович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-2670>

Макаров Андрей Анатольевич – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 1¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-5191>

Шнейдер Юрий Александрович – д-р мед. наук, профессор, врач сердечно-сосудистый хирург, главный врач¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

Актуальность. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с пограничными размерами левого желудочка (ЛЖ) относится к сложным вопросам современной детской кардиохирургии. Несмотря на преобладающую тенденцию к расширению показаний к бивентрикулярной коррекции несбалансированной формы общего открытого атриовентрикулярного канала (ООАВК) с доминантным правым желудочком (ПЖ), в литературе широко обсуждаются диагностические критерии несбалансированности, возможности выполнения радикальной коррекции и ее функциональные результаты.

Цель – дать количественные критерии оценки размера ЛЖ, послужившие показанием для выполнения радикальной коррекции порока у пациентов с ООАВК и доминантным ПЖ.

Материал и методы. Представлены 4 клинических наблюдения пациентов с ООАВК и доминантным ПЖ, которые подверглись радикальной коррекции порока. Средний возраст больных составил 2,4 года, трое из четырех имели сопутствующие врожденные пороки сердца – тетраду Фалло, двойное отхождение сосудов от ПЖ со стенозом легочной артерии, умеренную гипоплазию дуги аорты с субортальным стенозом. Трое из четырех пациентов перенесли предшествующие паллиативные вмешательства: двое – суживание легочной артерии, один подвергся первому этапу одножелудочковой коррекции (атриосептостомия, двунаправленный кавопульмональный анастомоз), двое детей были с синдромом Дауна. Средний конечный диастолический размер ЛЖ в группе до операции составил 17,9 мм, что соответствовало показателю Z-score -5,4.

Результаты. Все четверо пациентов перенесли радикальную коррекцию порока по двузаплатной методике. В 1-м случае она была дополнена протезированием ствола легочной артерии гомографтом, во 2-м – комиссуротомией клапана легочной артерии и двунаправленным кавопульмональным анастомозом в связи с умеренным стенозом трикуспидального клапана, в 3-м – протезированием митрального

клапана. Трём пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор по поводу атриовентрикулярной блокады.

Критерием возможности выполнения полной септации послужили соотношения продольных размеров левого и правого желудочков сердца (LAR > 0,7), подтвержденные данными компьютерной томографии, выполненной до операции. Средний конечный диастолический размер ЛЖ после операции составил 28,3 мм, что соответствовало показателю Z-score -0,8. На момент выписки из стационара недостаточность на левом и правом атриовентрикулярных клапанах не превышала 2-ю и 1-ю степени соответственно.

Заключение. Компьютерная томография позволяет точно измерить и сравнить продольные размеры желудочков сердца с использованием LAR-индекса как метода оценки размера ЛЖ перед бивентрикулярной коррекцией. Необходимо проведение дополнительного проспективного исследования для объективизации полученных данных и выявления предикторов неблагоприятного исхода радикальной коррекции у пациентов с ООАВК и доминантным ПЖ.

Ключевые слова: несбалансированная форма общего открытого атриовентрикулярного канала, гипоплазия левого желудочка, правожелудочковая доминантность, бивентрикулярная коррекция

Для цитирования: Дидык ВП, Белов ВА, Бухарева ОН, Ларютина ОА, Акобян ТЛ, Харсика АА, Макаров АА, Шнейдер ЮА. Несбалансированная форма общего открытого атриовентрикулярного канала с доминантным правым желудочком: диагностические критерии, показания к бивентрикулярной коррекции, результаты. Серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2021;49(5):347–354. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-057.

Поступила 15.11.2021; доработана 26.11.2021; принята к публикации 29.11.2021; опубликована онлайн 03.12.2021

¹ ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России (г. Калининград); 238312, Калининградская область, Гурьевский р-н, пос. Родники, Калининградское шоссе, 4, Российская Федерация

Хирургическое лечение врожденных пороков сердца, при которых анатомо-функциональные характеристики одного из желудочков сердца, как правило, его пограничные размеры, не исключают одножелудочковой гемодинамической коррекции, представляет собой наиболее сложный раздел детской кардиологии и кардиохирургии. Каковы точные критерии гипоплазии и какую ее степень считать показанием для выполнения двужелудочковой коррекции – эти вопросы сохраняют свою остроту и актуальность на современном этапе развития детской кардиохирургии, позволяющей расширять показания для радикальных хирургических вмешательств при несбалансированных формах общего открытого атриовентрикулярного канала (ООАВК).

Какие же показатели могут служить критериями несбалансированности ООАВК, и какая ее степень должна служить показанием для выполнения одножелудочковой коррекции порока? Все большее количество исследователей указывают на то, что конечный диастолический размер (КДР) или конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), используемые без учета других данных, не могут служить самостоятельными и достаточными критериями для оценки степени истинной гипоплазии при ООАВК. Учитывая, что при доминировании правого желудочка (ПЖ) межжелудочковая перегородка смещается влево и фактический объем ЛЖ может быть недооценен, J.A. Van Son и соавт. предложили концепцию «потенциального объема ЛЖ» с целью предсказания его объема после операции [1]. Авторы показали, что пациенты с объемом ЛЖ от 15 мл/м² могут успешно переносить двужелудочковую коррекцию, при этом было отмечено двух-трехкратное увеличение размера ЛЖ после вмешательства [2]. В то же время оценка потенциального объема ЛЖ представляет собой относительно сложную процедуру [3]. Ряд авторов при определении типа доминантности предлагают оценивать формирование верхушки сердца одним из желудочков, а наличие единственной папиллярной мышцы рассматривать как маркер гипоплазии ЛЖ [4].

Однако наибольшим признанием в настоящее время пользуются методики определения степени смещения левого и правого компонентов общего атриовентрикулярного клапана над одним из желудочков и соотношения продольных размеров правого и левого желудочков сердца. Для оценки первого показателя в режиме 2D-эхокардиографии из субкостальной

позиции, в диастолу поверхность общего атриовентрикулярного клапана делится на митральную и трикуспидальную порции линией, условно проведенной через проекцию конусной перегородки и гребня межжелудочковой перегородки. M.S. Cohen и соавт., впервые описавшие методику, предложили использовать «индекс атриовентрикулярного клапана» (англ. atrioventricular valve index, AVVI), имея в виду отношение площади левого компонента клапана к его правому компоненту при доминантном ПЖ и наоборот, отношение трикуспидальной порции к митральной – при преобладании размеров ЛЖ. Показатель AVVI более 0,67 указывает, по мнению авторов, на сбалансированный тип порока и возможность безопасного выполнения радикальной коррекции [5, 6]. Несколько более удобным для использования считается так называемый модифицированный AVVI, предложенный A. Jegatheeswaran и соавт. при проведении многоцентрового исследования, организованного американским Обществом детских кардиохирургов (англ. Congenital Heart Surgeons' Society) [7]. Модифицированный AVVI рассчитывается как отношение площади левого компонента к общей площади атриовентрикулярного клапана, вне зависимости от типа доминантности. Отношение, равное 0,4 и менее, указывает на преобладание размеров ПЖ, в свою очередь показатель, равный 0,6 и более, говорит о доминировании левых отделов. По результатам исследования авторы пришли к заключению, что модифицированный индекс AVVI, равный менее 0,2, однозначно предполагает паллиативную стратегию, показатель от 0,4 до 0,6 указывает на сбалансированность порока и возможность эффективной радикальной коррекции, а соотношение от 0,2 до 0,4 представляет собой некую «серую зону» умеренно выраженного доминирования ПЖ, в пределах которой результаты сопровождаются высокой летальностью, независимо от выбранного типа хирургического пособия [7]. Относительно недавно часть авторов пошли еще дальше и в этой «серой зоне» предложили использовать новый метрический показатель – «индексированный размер дефекта межжелудочковой перегородки», представляющий собой отношение размера дефекта межжелудочковой перегородки к диаметру клапана. При показателе, равном менее 0,2, предлагается выполнение радикальной коррекции [8].

Специалисты Немецкого кардиологического центра в Берлине предложили в качестве критерия сбалансированности и возможности



выполнения радикальной коррекции пациентов с ООАВК и малым ЛЖ использовать алгоритм сравнения продольных осей правого и левого желудочков по данным ангиокардиографии – LAR-индекс (англ. long axis ratio) [3]. Авторы отмечают, что гипоплазия ЛЖ при ООАВК часто бывает обусловлена смещением межжелудочковой перегородки, в связи с этим достоверность критерия AVVI может быть сомнительной и должна дополняться довольно громоздкими расчетами потенциального объема ЛЖ. Размеры желудочков сердца по длинной оси более точно отражают степень гипоплазии, поскольку меньше зависят от смещения межжелудочковой перегородки и объемной нагрузки. Авторы считают целесообразным выполнение радикальной коррекции при LAR-индексе, равном 0,65 и более (в норме это соотношение составляет более 1,1) [3].

Описание клинических наблюдений

С 10.01.2019 по 30.12.2020 в отделение детской кардиохирургии ФЦВМТ г. Калининграда поступило 4 пациента с диагнозом несбалансированной формы ООАВК с доминантным ПЖ. Всем детям было отказано в выполнении радикальной коррекции в других кардиохирургических стационарах. На момент поступления средний возраст пациентов составил 2 года 4 месяца (от 1 года 10 месяцев до 2 лет 10 месяцев), средняя масса тела – 11,75 кг (от 10,2 до 13,3 кг), синдром Дауна был диагностирован у 2 детей. Трое из четырех пациентов имели сопутствующие врожденные пороки сердца: тетраду Фалло (ТФ), двойное отхождение сосудов от ПЖ (ДОС ПЖ) со стенозом легочной артерии, умеренную гипоплазию дуги аорты с субаортальным стенозом, обусловленным аномальным креплением хорд митрального клапана. Три пациента перенесли предварительные вмешательства: 1-й – суживание легочной артерии; 2-й – суживание легочной артерии, повторное суживание легочной артерии, пластику митрального клапана и атриосептостомию (в качестве подготовки к дальнейшей одножелудочковой коррекции); 3-й – наложение системно-легочного анастомоза, в дальнейшем – кавопультмональный анастомоз и пликацию купола диафрагмы. Средний КДР ЛЖ до операции составил 17,9 мм (от 13 до 22 мм), что соответствовало показателю Z-score -5,4 (от -3,6 до -8,0).

Для определения возможности выполнения радикальной коррекции по данным компьютерной томографии измеряли соотношение продольных размеров ЛЖ и ПЖ (LAR). LAR-индекс колебался от 0,7 до 1,04, что по данным

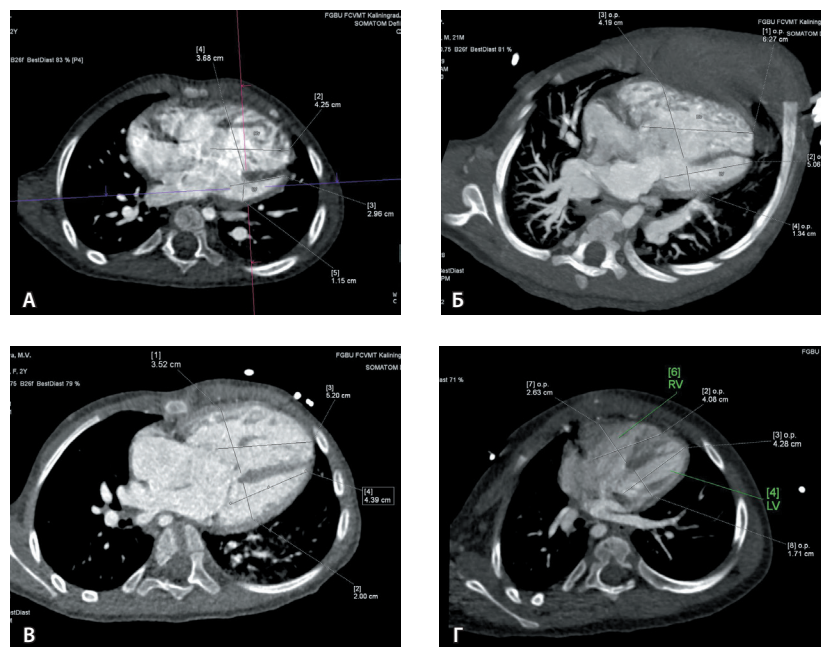


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография в контрастном режиме. Измерения продольных размеров левого и правого желудочков: **А** – пациент 1, **Б** – пациент 2, **В** – пациент 3, **Г** – пациент 4

литературы предполагает возможность двужелудочковой коррекции. Изображения, полученные при проведении данных исследований, даны на рис. 1.

Всем пациентам выполнена радикальная коррекция двузатратным методом. В одном случае она была дополнена протезированием ствола легочной артерии гомографтом, в другом – комиссуротомией клапана легочной артерии и двунаправленным кавопультмональным анастомозом в связи с умеренным стенозом трикуспидального клапана, обнаруженным по данным интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии. Необходимость протезирования левого атриовентрикулярного клапана возникла в одном случае в связи с невозможностью его пластики после ранее перенесенного вмешательства. Среднее время пережатия аорты и искусственного кровообращения составило 75 (62–99) и 97 (81–114) минут соответственно.

Результаты

Все пациенты перенесли радикальную коррекцию порока. Средний КДР ЛЖ после операции составил 28,3 (25–31) мм, что соответствовало показателю Z-score -0,8 (-2,02 – +0,35). Таким образом, отмечался значимый прирост объемных показателей ЛЖ. Следует оговориться, что форма его после коррекции в связи с преднамеренно

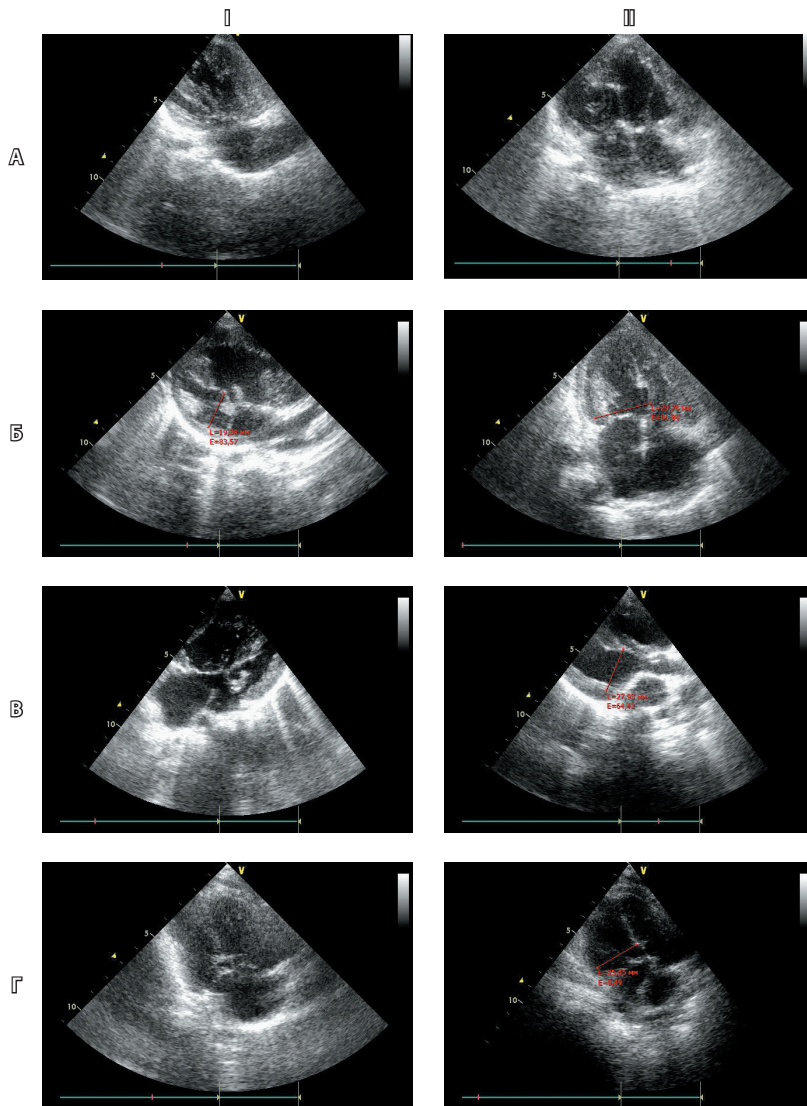


Рис. 2. Сравнение размеров и формы левого желудочка до (I) и после (II) оперативного вмешательства: А – пациент 1, Б – пациент 2, В – пациент 3, Г – пациент 4

косым креплением заплаты на межжелудочковом дефекте может становиться несколько асимметричной (рис. 2).

Троим пациентам в сроке от 2 до 3 недель после радикальной коррекции был имплантирован электрокардиостимулятор по поводу развившейся полной атриовентрикулярной блокады. В одном случае ранний послеоперационный период осложнился тяжелой сердечной недостаточностью, у 2 пациентов наблюдался длительно персистирующий плевральный выпот (дополнительных манипуляций не потребовалось). Недостаточность левого и правого атриовентрикулярных клапанов на момент выписки не превышала 1-ю и 2-ю степени соответственно.

Клиническая характеристика пациентов представлена в сводной таблице.

Обсуждение

Все пациенты исследуемой группы имели стеноз легочной артерии – либо после перенесенного ранее суживания легочной артерии (в 2 случаях), либо в сочетании с ДОС ПЖ и ТФ (в 2 наблюдениях). Указанное обстоятельство позволило предположить, что «недоразвитие» ЛЖ скорее связано не с морфологическими, а с гемодинамическими причинами, обуславливающими пониженный легочный возврат, а следовательно, и наполнение левых камер сердца. Это навело нас на мысль об относительности «малых» размеров ЛЖ, несмотря на показатели Z-score ЛЖ (средний Z-score -5,4), которые еще до недавнего времени в большинстве случаев послужили бы противопоказанием для выполнения бивентрикулярной коррекции порока.

Учитывая определенные сложности и недостатки измерения индексов AVVI, потенциального объема ЛЖ, отмеченные в литературе, мы решили ориентироваться на показатель LAR-индекс, который был оценен по данным компьютерной томографии, что было рекомендовано рядом зарубежных авторов, продемонстрировавших возможность использования этого метода обследования для оценки морфометрических показателей гипоплазированного ЛЖ [9, 10]. В 2 случаях для объективизации полученных данных мы сравнили их с результатами ангиокардиографии. По нашим впечатлениям, оценка LAR-индекса при выполнении компьютерной томографии более удобна и информативна, более того, это неинвазивная процедура.

Приняв нашу концепцию об относительности гипоплазии ЛЖ у нашей категории больных, выбор хирургической тактики во многом был определен современными подходами в лечении пациентов с ТФ, когда многие хирурги не учитывают размеры ЛЖ, считая, что при данном пороке не существует истинных причин его выраженной гипоплазии, способных отразиться на результатах радикальной коррекции. Масса ЛЖ при ТФ, как правило, такая же, как и у здоровых людей. Выраженная его гипоплазия встречается только у 1% больных [11]. После радикальной коррекции малый круг кровообращения и левые отделы сердца принимают на себя большую порцию крови, и размеры этих структур значительно увеличиваются. Рутинное выполнение зондирования полостей сердца, ангиокардиографии с расчетом актуального объема ЛЖ, индексов



Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Пациент 1, 2 года 10 мес.	Пациент 2, 1 год 10 мес.	Пациент 3, 2 года 5 мес.	Пациент 4, 2 года 5 мес.
Диагноз	АВК, несбалансированная форма, умеренная гипоплазия дуги и перешейка аорты, субаортальный стеноз. Состояние после операции: СуЛА. Синдром Дауна	АВК, несбалансированная форма, ДОС ПЖ, СЛА	АВК, несбалансированная форма. Состояние после операции: 1) СуЛА, перевязки ОАП, 2) досуживания ЛА, пластика МК, атриосептостомия	АВК, несбалансированная форма. ТФ. Состояние после операции: 1) СЛА и КПА, 2) пликация купола диафрагмы. Синдром Дауна
КДР ЛЖ до операции, мм (Z-score)	13 (-8,0)	19 (-4,72)	22 (-3,61)	18 (-5,3)
КДР ПЖ до операции, мм	39	40	34	26
LAR-индекс*	0,7	0,75	0,84	1,04
Выполненное вмешательство	РК АВК двузаплатным методом, снятие манжеты с ЛА	РК АВК, комиссуротомия КЛА + ДКПА**	РК ООАВК + протезирование МК St. Jude № 21, снятие манжеты со ствола ЛА	РК ООАВК, протезирование ствола ЛА гомографтом № 14
КДР ЛЖ после операции, мм (Z-score)	30 (0,35)	31 (0,18)	27 (-1,57)	25 (-2,02)
КДР ПЖ после операции, мм	26	22	24,5	19
ФК МК после операции, мм (Z-score)	13 (-2,08)	15 (-1,43)	21 (протез) (0,61)	18 (-0,23)
НМК после операции	2 ст.	мин.	мин.	2 ст.
ТМГ макс./ср., мм рт. ст.	9,4/5,4	8,0/3,0	12,0/4,8 (протез)	9,0/5,0
ФК ТК после операции, мм (Z-score)	13,4 (-2,03)	12 (-2,69)**	14,5 (-1,51)	14,0 (-1,9)
НТК после операции	1 ст.	1 ст.	1 ст.	1 ст.
ТТГ макс./ср., мм рт. ст.	4,0/1,0	12/5,7**	2,0/1,0	5,0/2,0
Течение послеоперационного периода	Сердечная недостаточность, АВБ, имплантация ЭКС	Гидроторакс, АВБ, имплантация ЭКС	АВБ, имплантация ЭКС	Гидроторакс

АВБ – атриовентрикулярная блокада, АВК – атриовентрикулярный канал, ДКПА – двунаправленный кавопульмональный анастомоз, ДОС ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КЛА – клапан легочной артерии, КПА – кавопульмональный анастомоз, ЛА – легочная артерия, ЛЖ – левый желудочек, макс. – максимальный, мин. – минимальная, МК – митральный клапан, НМК – недостаточность митрального клапана, НТК – недостаточность трикуспидального клапана, ОАП – открытый артериальный проток, ООАВК – общий открытый атриовентрикулярный канал, ПЖ – правый желудочек, СЛА – стеноз легочной артерии, ср. – средний, ст. – степень, СуЛА – суживание легочной артерии, РК – радикальная коррекция, ТК – трикуспидальный клапан, ТМГ – трансмитральный градиент, ТТГ – транстрикуспидальный градиент, ТФ – тетрада Фалло, ФК – фиброзное кольцо, ЭКС – электрокардиостимулятор

* По данным компьютерной томографии

** Учитывая показатели, полученные после выполнения основного этапа операции, вмешательство дополнено наложением кавопульмонального анастомоза

Nakata и McGoop теряет свою актуальность при принятии решения о виде вмешательства. В спорных случаях считается вполне достаточным определить размер митрального клапана, который должен быть не менее -2,0 – -2,5 Z-score, и длину ЛЖ (не менее 80% нормы), чтобы быть уверенными в их компетентности в послеоперационном периоде [4].

Таким образом, даже при исходных визуально небольших размерах ЛЖ и легочных артерий первичная радикальная коррекция

ТФ сопровождается хорошими результатами, и все большее число хирургов отказываются от этапной хирургической стратегии, чего нельзя пока сказать о ситуациях сочетания ООАВК и ТФ (2,7–10% случаев) [11–14]. Преобладающее большинство таких пациентов доживают до оптимальных сроков хирургического лечения – 6–8 месяцев жизни. В ряде случаев при наличии выраженной артериальной гипоксемии пациентам первых 3–4 месяцев жизни показано наложение системно-легочного анастомоза,



поскольку первичная радикальная коррекция порока в указанном возрасте сопряжена с более высокими рисками. В нашей небольшой серии наблюдений 1 пациент с ООАВК и ТФ перенес первым этапом хирургической коррекции системно-легочный анастомоз.

Нельзя, однако, не отметить тот факт, что при ООАВК, в отличие от ТФ, гипоплазия ЛЖ гораздо чаще может быть истинной и характеризоваться крайними ее формами, что, несомненно, должно учитываться при выборе типа коррекции. Примерно в 10–15% случаев ООАВК является несбалансированным, чаще наблюдается доминантность ПЖ с левожелудочковой гипоплазией (около $\frac{2}{3}$ случаев) [15, 16]. С точки зрения терминологии предполагается, что несбалансированная форма – это порок, при котором один из желудочков неадекватно мал, но все же считается кандидатом на бивентрикулярную или 1,5-желудочковую коррекцию; если же дисбаланс между желудочками настолько серьезен, что исключает возможность радикальной коррекции, его следует классифицировать как «единственный желудочек сердца» [17].

Точных рекомендаций и общепризнанных алгоритмов для определения степени гипоплазии ЛЖ и показаний к одно- или двухжелудочковой коррекции при ООАВК не разработано. Авторы то и дело указывают на ограничения той или иной методики, продолжая предлагать новые критерии операбельности [3, 18–21].

Дополнительным отягчающим фактором служит то, что у преобладающего числа пациентов, сочетающих ООАВК и ТФ, регистрируется синдром Дауна (75–80%) [4, 11, 22]. Трисомия часто сопровождается состояниями, увеличивающими риск как радикального, так и паллиативного вмешательства (более высокое легочно-сосудистое сопротивление, возможная гипоплазия долей легкого, обструкция верхних дыхательных путей и др.) [23].

При доминантности ПЖ возможны также различные аномалии со стороны левых структур сердца (субаортальный стеноз, гипоплазия дуги и перешейка аорты), что было обнаружено у одного из наших пациентов, у которого был наименьший размер ЛЖ (КДР ЛЖ 13 мм, Z-score -8).

У пациента № 1 (с субаортальным стенозом и гипоплазией дуги, Z-score -8) явления сердечной недостаточности были наиболее значимыми в нашей серии наблюдений. Вполне вероятно, указанный пациент имел свои факторы риска, а возможно, и истинные, морфологические, причины гипоплазии ЛЖ.

Таким пациентам для мониторинга сердечного выброса и параметров центральной гемодинамики обычно интраоперационно устанавливается катетер для измерения давления в левом предсердии. Персистирующее повышенное давление в левом предсердии, низкий сердечный выброс, резистентный к катехоламинам, застой в легких, неудачные попытки отлучения от искусственной вентиляции легких указывают на необходимость реоперации с целью конверсии в одножелудочковую гемодинамику.

Нужно отметить, что результаты паллиативных (обеспечивающих одножелудочковую гемодинамику) вмешательств при несбалансированных формах атриовентрикулярного канала хуже тех, что получены при других формах единственного желудочка сердца. Некоторые авторы указывают на среднесрочную выживаемость, равную всего 50%, что хуже результатов, полученных при том же синдроме гипоплазии левых отделов сердца, например, [14]. При этом треть пациентов нуждаются в пластике или протезировании системного атриовентрикулярного клапана [23].

Указанные результаты оперативного лечения лишь подчеркивают сложность данной когорты пациентов. Однако, учитывая крайне неблагоприятные прогнозы паллиативных вмешательств в группе несбалансированных форм ООАВК [19], мы считаем целесообразным стремиться к радикализации хирургического лечения и надеемся, что наши пациенты покажут хорошие функциональные результаты в отдаленные сроки.

Заключение

Наш небольшой опыт подтверждает возможность выполнения бивентрикулярной коррекции у пациентов с ООАВК и доминантным ПЖ, особенно в тех случаях, когда гипоплазия ЛЖ (Z-score < -2,5) обусловлена гемодинамическими причинами – наличием обструкции путей оттока в систему легочных артерий, а следовательно, сниженным легочным возвратом (сочетание ООАВК с ТФ, ДОС ПЖ и стенозом легочной артерии), а также предшествующими неонатальными процедурами (суживание легочной артерии). Нельзя не отметить тот факт, что контингент больных с ООАВК и доминантным ПЖ намного шире, и среди них возможна истинная гипоплазия ЛЖ, требующая исключительно одножелудочковой стратегии лечения. Для объективизации результатов необходимо дальнейшее проспективное исследование. ©



Дополнительная информация

Согласие пациентов

Законные представители каждого из пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

В.П. Дидык – сбор и обработка материала, дизайн исследования, написание текста; В.А. Белов – главный оперирующий хирург, концепция исследования, редактирование текста; О.Н. Бухарева – непосредственное участие в лечении пациентов, редактирование текста; О.А. Ларютина – ультразвуковое обследование пациен-

тов, расчеты морфометрических индексов; Т.Л. Акобян – зондирование полостей сердца, расчеты морфометрических индексов; А.А. Харсика – выполнение компьютерно-томографических исследований, расчеты морфометрических индексов; А.А. Макаров – ведение раннего послеоперационного периода; Ю.А. Шнейдер – заключительное редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Van Son JA, Phoon CK, Silverman NH, Haas GS. Predicting feasibility of biventricular repair of right-dominant unbalanced atrioventricular canal. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6):1657–1663. doi: 10.1016/S0003-4975(97)00230-0.
2. Vida VL, Sanders SP, Milanese O, Stellin G. Biventricular repair of right-dominant complete atrioventricular canal defect. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(6):737–740. doi: 10.1007/s00246-004-0773-7.
3. Delmo Walter EM, Ewert P, Hetzer R, Hübner M, Alexi-Meskishvili V, Lange P, Berger F. Biventricular repair in children with complete atrioventricular septal defect and a small left ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(1):40–47. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.09.037.
4. Джонас ПА. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца. Пер. с англ. под ред. Борискова МВ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 736 с. [Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. CRC Press; 2004. 740 p.]
5. Cohen MS, Jacobs ML, Weinberg PM, Rychik J. Morphometric analysis of unbalanced common atrioventricular canal using two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(4):1017–1023. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00262-8.
6. Arunamata A, Balasubramanian S, Mainwaring R, Maeda K, Selamet Tierney ES. Right-Dominant Unbalanced Atrioventricular Septal Defect: Echocardiography in Surgical Decision Making. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(3):216–226. doi: 10.1016/j.echo.2016.10.017.
7. Jegatheeswaran A, Pizarro C, Caldarone CA, Cohen MS, Baffa JM, Gremmels DB, Mertens L, Morell VO, Williams WG, Blackstone EH, McCrindle BW, Overman DM. Echocardiographic definition and surgical decision-making in unbalanced atrioventricular septal defect: a Congenital Heart Surgeons' Society multiinstitutional study. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S209–S215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925636.
8. Lugones I, Biancolini MF, Biancolini JC, Dios AMS, Lugones G. Feasibility of biventricular repair in right dominant unbalanced atrioventricular septal defect: A new echocardiographic metric to refine surgical decision-making. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8(4):460–467. doi: 10.1177/2150135117716420.
9. Goo HW, Park SH. Computed Tomography-Based Ventricular Volumes and Morphometric Parameters for Deciding the Treatment Strategy in Children with a Hypoplastic Left Ventricle: Preliminary results. *Korean J Radiol.* 2018;19(6):1042–1052. doi: 10.3348/kjr.2018.19.6.1042.
10. Goo HW, Park SH. Pattern Analysis of Left Ventricular Remodeling Using Cardiac Computed Tomography in Children with Congenital Heart Disease: Preliminary Results. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):717–725. doi: 10.3348/kjr.2019.0689.
11. Зинковский МФ. Врожденные пороки сердца. Киев: Книга плюс; 2008. 1168 с. [Zinkovsky MF. [Congenital heart defects]. Kiev: Kniga plyus; 2008. 1168 p. Russian.]
12. Bharati S, Kirklin JW, McAllister HA Jr, Lev M. The surgical anatomy of common atrioventricular orifice associated with tetralogy of Fallot, double outlet right ventricle and complete regular transposition. *Circulation.* 1980;61(6):1142–1149. doi: 10.1161/01.cir.61.6.1142.
13. Najm HK, Coles JG, Endo M, Stephens D, Rebecka IM, Williams WG, Freedom RM. Complete atrioventricular septal defects: results of repair, risk factors, and freedom from reoperation. *Circulation.* 1997;96(9 Suppl):II-311–5.
14. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery.* 4th edition. Part VII. Congenital Heart Disease: Atrioventricular Septal Defect. Elsevier; 2013. 2256 p.
15. Mitchell ME, Litwin SB, Tweddell JS. Complex atrioventricular canal. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2007;32–41. doi: 10.1053/j.pcsu.2007.01.002.
16. Sittiwangkul R, Ma RY, McCrindle BW, Coles JG, Smallhorn JF. Echocardiographic assessment of obstructive lesions in atrioventricular septal defects. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):253–261. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01332-8.
17. Bharati S, Lev M. The spectrum of common atrioventricular orifice (canal). *Am Heart J.* 1973;86(4):553–561. doi: 10.1016/0002-8703(73)90148-8.
18. Overman DM, Baffa JM, Cohen MS, Mertens L, Gremmels DB, Jegatheeswaran A, McCrindle BW, Blackstone EH, Morell VO, Caldarone C, Williams WG, Pizarro C. Unbalanced atrioventricular septal defect: definition and decision making. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2010;1(1):91–96. doi: 10.1177/2150135110363024.
19. Meza JM, Devlin PJ, Overman DM, Gremmels D, Baffa G, Cohen MS, Quartermain MD, Caldarone CA, Pourmoghadam K, DeCamp WM, Fackoury CT, Mertens L. The Congenital Heart Surgeon's Society Complete Atrioventricular Septal Defect Cohort: Baseline, Preintervention Echocardiographic Characteristics. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31(1):80–86. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.02.004.
20. Schleiger A, Kramer P, Schafstedde M, Yigitbasi M, Danne F, Murin P, Cho MY, Photiadis J, Berger F, Ovroutski S. Can Left Atrioventricular Valve Reduction Index (LAVRI) Predict the Surgical Strategy for Repair of Atrioventricular Septal Defect? *Pediatr Cardiol.* 2021;42(4):898–905. doi: 10.1007/s00246-021-02558-5.
21. Cohen MS, Spray TL. Surgical management of unbalanced atrioventricular canal defect. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005;135–144. doi: 10.1053/j.pcsu.2005.02.006.
22. Campbell RM, Adatia I, Gow RM, Webb GD, Williams WG, Freedom RM. Total cavopulmonary anastomosis (Fontan) in children with Down's syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(2):523–526. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00463-9.
23. Owens GE, Gomez-Fifer C, Gelehrter S, Owens ST. Outcomes for patients with unbalanced atrioventricular septal defects. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(4):431–435. doi: 10.1007/s00246-008-9376-z.



Unbalanced atrioventricular septal defect with dominant right ventricle: diagnostic criteria, indications for biventricular correction, and results. A clinical observation series

V.P. Didyk¹ • V.A. Belov¹ • O.N. Bukhareva¹ • O.A. Laryutina¹ • T.L. Akobyan¹ • A.A. Kharsika¹ • A.A. Makarov¹ • Yu.A. Schneider¹

Relevance: Surgical treatment for congenital heart disease (CHD) with borderline left ventricle (LV) dimensions is one of the most challenging issues in current pediatric cardiac surgery. Despite the prevailing general trend to the expansion of indications for biventricular repair of an unbalanced atrioventricular septal defect (AVSD) with a dominant right ventricle (RV), the diagnostic criteria for imbalance, feasibility of radical repair and its functional results are intensively discussed in the literature.

Aim: To present quantitative criteria for the assessment of the LV size which could serve as an indication for biventricular repair of the right dominant unbalanced AVSD.

Materials and methods: We present a series of 4 patients with AVSD and dominant RV, who underwent radical repair of the defect. The mean age of the patients was 2.4 years, and 3 of 4 had concomitant CHD: tetralogy of Fallot, double outlet right ventricle with pulmonary artery stenosis, and moderate hypoplasia of the aortic arch with subaortic stenosis. Three of 4 patients had previously undergone palliative interventions: two of them – pulmonary bending, one, the first stage of univentricular repair (atrioseptostomy, cavopulmonary anastomosis). Two children had been diagnosed with Down syndrome. The mean left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) at baseline was 17.9 mm, corresponding to Z score of -5.4.

Results: All four patients underwent biventricular repair of the defect with a two-patch technique. In one case, it was supplemented with placement of the pulmonary trunk homograft prosthesis, in the other with pulmonary valve commissurotomy and cavopulmonary anastomosis due to moderate tricuspid valve stenosis and in the third case the mitral valve was replaced. In 3 patients pacemaker implantation was performed.

The criterion for feasibility of complete septation was the ratio of the longitudinal dimensions of the left and right ventricles ($LAR > 0.7$), confirmed by computed tomography performed before the surgery. The mean LVEDD after surgery was 28.3 mm, corresponding to Z score of -0.8. At the time of the hospital discharge, the left and right atrioventricular valves insufficiency did not exceed 2 and 1 degrees, respectively.

Conclusion: Computed tomography allows for accurate measurement and comparison of the longitudinal dimensions of the heart ventricles with LAR index as a tool for assessment of the LV size before the biventricular repair. An additional prospective study is required to objectify the data obtained and identify predictors of an unfavorable outcome of radical repair in patients with right dominant unbalanced AVSD.

Key words: unbalanced form of atrioventricular septal defect, hypoplasia of left ventricle, dominance of right ventricle, radical repair of congenital heart disease

For citation: Didyk VP, Belov VA, Bukhareva ON, Laryutina OA, Akobyan TL, Kharsika AA, Makarov AA, Schneider YuA. Unbalanced atrioventricular septal defect with dominant right ventricle: diagnostic criteria, indications for biventricular correction, and results. A clinical observation series. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(5):347–354. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-057.

Received 15 November 2021; revised 26 November 2021; accepted 29 November 2021; published online 3 December 2021

Vadim P. Didyk – Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery No. 3¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8438-6339>
✉ 4 Kaliningradskoe shosse, Rodniki poselok, Gur'evskiy rayon, Kaliningradskaya oblast', 238312, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 932 29 96. E-mail: didyk_vadim@mail.ru

Vyacheslav A. Belov – Cardiovascular Surgeon, Head of Department of Cardiosurgery No. 3¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-8208>

Olga N. Bukhareva – MD, PhD, Pediatric Cardiologist, Department of Cardiosurgery No. 3¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-4641>

Olga A. Laryutina – Functional Diagnostician, Department of Functional Diagnostics¹; <https://orcid.org/0000-0001-6970-0660>

Tigran L. Akobyan – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Interventional Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8730-4274>

Artem A. Kharsika – Radiologist, Department of Diagnostic Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-2670>

Andrey A. Makarov – Anaesthesiologist, Head of Anaesthesiology and Reanimation Department No. 1¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-5191>

Yuri A. Schneider – MD, PhD, Professor, Cardiovascular Surgeon, Chief Physician¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

Informed consent statement

The patients' legal representatives have voluntarily signed their informed consent to the publication of the patients' personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

V.P. Didyk, data collection and management, the study design, text writing; V.A. Belov, Chief Surgeon, the study concept, text editing; O.N. Bukhareva, patient management, text editing; O.A. Laryutina, ultrasound examination, calculation of morphometric indices; T.L. Akobyan, heart catheterization, calculation of morphometric indices; A.A. Kharsika, computed tomography, calculation of morphometric indices; A.A. Makarov, patient management in the early postoperative period; Yu.A. Schneider, final editing of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹Federal Center for High Medical Technologies (Kaliningrad); 4 Kaliningradskoe shosse, Rodniki poselok, Gur'evskiy rayon, Kaliningradskaya oblast', 238312, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

План выпусков на 2022 год

Том 50, № 1. Тема номера: **онкология**

Том 50, № 2. Тема номера: **неврология**

Том 50, № 3. Тема номера: **кардиология**

Том 50, № 4. Тема номера: **лучевая диагностика**

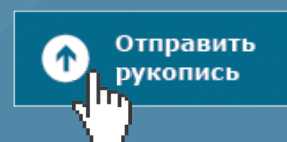
Том 50, № 5. Тема номера: **эндокринология**

Том 50, № 6. Тема номера: **гастроэнтерология**

Том 50, № 7. Тема номера: **дерматовенерология**

Том 50, № 8. Тема номера: **политематический**

Подача рукописей только через
сайт журнала almclinmed.ru





ОТ РЕДАКЦИИ

Алгоритм принятия решения при оценке рукописи научной статьи на оригинальность текста с помощью системы обнаружения заимствований «Антиплагиат»

На этапе предварительного рассмотрения рукописи, поступившей в журнал «Альманах клинической медицины», согласно редакционной политике ответственный редактор журнала проводит проверку на наличие неправомерных заимствований с использованием системы «Антиплагиат» (<https://www.almclinmed.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-0>).

Практически каждый день мне приходится отвечать на вопросы авторов:

- Почему редакция журнала «Альманах клинической медицины» не принимает от авторов справки об «отсутствии плагиата»?
- Какой «процент оригинальности» рукописи научной статьи редакция журнала «Альманах клинической медицины» считает допустимым?
- Как проходит проверка рукописей на плагиат в редакции журнала «Альманах клинической медицины»?
- Почему результаты Вашей проверки отличаются от результатов проверки в другой редакции?

Наши авторы всегда получают подробные ответы. В каждом случае высылается отчет системы «Антиплагиат» с детальными разъяснениями. Вместе с тем нам представляется важным, чтобы наши авторы понимали, как мы принимаем решения, основываясь на проверке рукописи в системе «Антиплагиат». Надеемся, что публикуемый ниже алгоритм поможет авторам не только во взаимодействии с редакцией, но и в работе над текстом статьи.

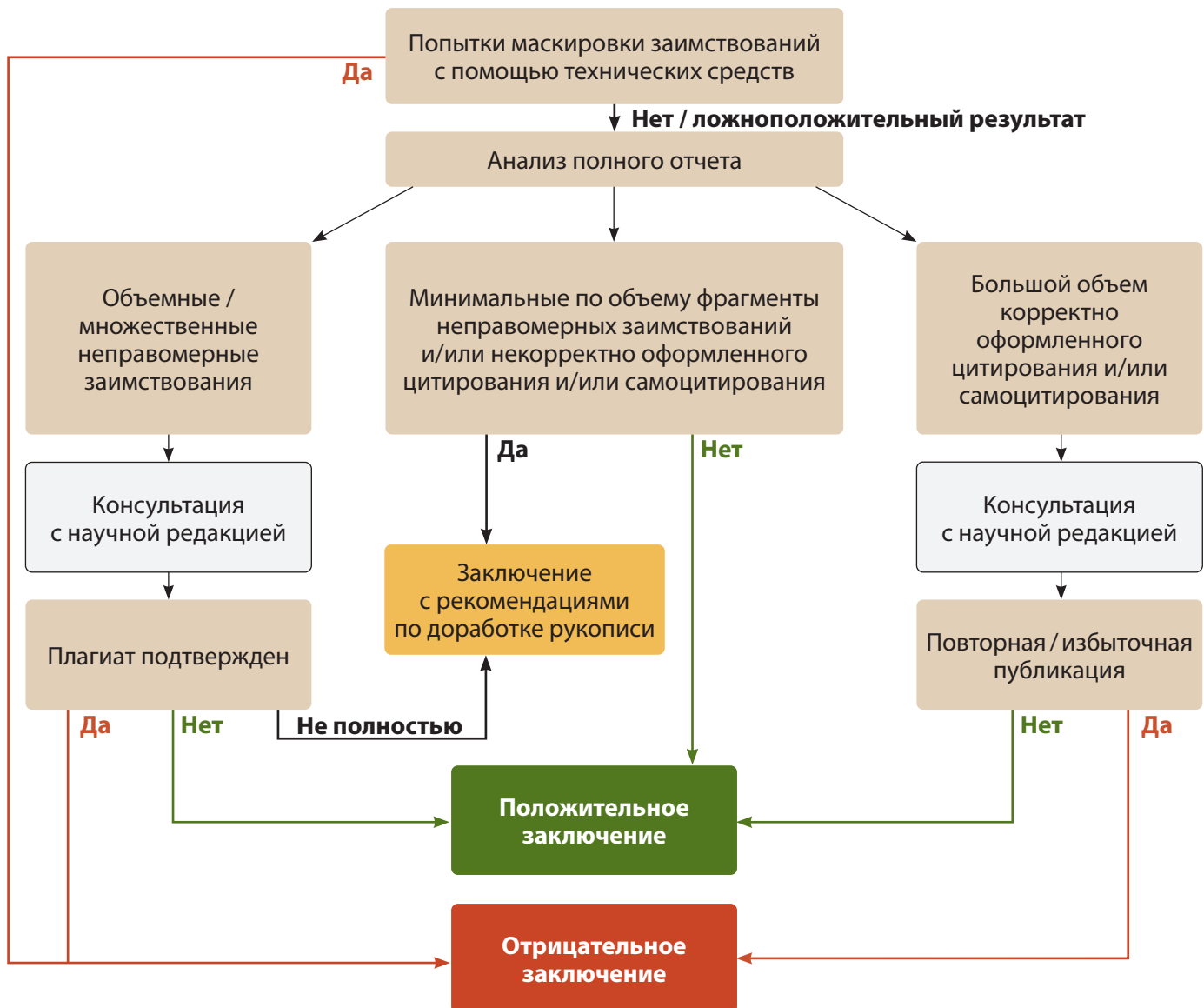
*О.А. Парпара,
ответственный редактор журнала
«Альманах клинической медицины»*

Для цитирования: Парпара ОА. Алгоритм принятия решения при оценке рукописи научной статьи на оригинальность текста с помощью системы обнаружения заимствований «Антиплагиат». Альманах клинической медицины. 2021;49(5):356–357. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-055.

For citation: Parpara OA. The algorithm for decision making during evaluation of the manuscripts for text similarity with the Antiplagiat software. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(5):356–357. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-055.



Алгоритм принятия решения при оценке экспертом рукописи научной статьи на оригинальность текста с помощью системы «Антиплагиат»



NB

- Использование в научной статье плагиата недопустимо. Все неавторские материалы, использованные в научной статье, должны быть корректно процитированы, снабжены ссылками на источники, источники включены в список литературы. То же относится к идеям и разработкам, принадлежащим соавторам, коллективно с которыми написана работа, поданная в журнал. Объем цитат из ранее опубликованных работ автора/соавторов должен быть оправдан целью цитирования, а сами цитаты должны быть правильно оформлены.
- Автор (соавторы) научной статьи должны соответствовать всем четырем критериям авторства ICMJE. Все соавторы должны прочесть и одобрить финальную версию рукописи статьи, быть согласны нести ответственность за все аспекты и все части работы, а не только за ту часть работы, которая была определена как их вклад.
- После формирования отчета в системе «Антиплагиат.Эксперт» сотрудник редакции, ответственный за проверку, производит оценку правомерности и корректности обнаруженных в тексте научной статьи текстовых совпадений. По решению проверяющего с помощью инструментов редактирования полного отчета отдельные источники заимствования могут быть перекаленифицированы в цитирования и самоцитирования или отключены, также могут быть отключены отдельные заимствованные фрагменты (блоки).
- В рамках экспертной проверки рукописи научной статьи в системе «Антиплагиат.Эксперт» проводится оценка оригинальности текста исключительно по документам, индексируемым в модулях «Объединенная коллекция». При этом не оцениваются научная новизна, наличие или отсутствие вклада автора в науку, практическая значимость и другие качественные характеристики научного исследования и отчета о нем, оформленного в виде рукописи научной статьи. Эти параметры статьи оцениваются на этапе научной экспертизы (научной редакцией журнала и внешними рецензентами). Вместе с тем в случаях сомнений относительно объемных и/или множественных фрагментов плагиата и/или корректно оформленного цитирования и/или самоцитирования решение относительно дальнейшей судьбы рукописи принимается экспертом совместно с научной редакцией.
- В случае выявления в ходе постпубликационной проверки повторных/дублирующихся публикаций, как и переводных публикаций без ссылки на первичную/оригинальную публикацию, редакция инициирует процедуру ретракции статьи и/или подачу заявления претензий по факту нарушения авторских прав издания другим журналом.



Информация для авторов

Принципы редакционной этики, которых придерживается журнал «Альманах клинической медицины», основаны на рекомендациях, политике, правилах практического поведения, разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.icmje.org), Комитетом по этике научных публикаций (<https://publicationethics.org/>), Советом научных редакторов (<https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>), Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (<http://www.wame.org/policies>), Европейской ассоциацией научных редакторов (<http://www.ease.org.uk/>), российской Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovet-po-etike/deklaratsiya>). Настоящее положение базируется на документах этих организаций и на материалах издательства Elsevier. В нем раскрываются общие принципы и правила, которыми должны руководствоваться в своих взаимоотношениях участники процесса научных публикаций: авторы, рецензенты, редакторы, издатели, распространители и читатели.

Положение о принципах редакционной этики

Основные термины

Этика научных публикаций – система норм профессионального поведения во взаимоотношениях авторов, рецензентов, редакторов, издателей и читателей в процессе создания, распространения и использования научных публикаций.

Редактор – представитель научного журнала или издательства, осуществляющий подготовку материалов для публикации, а также поддерживающий общение с авторами и читателями научных публикаций.

Автор – лицо или группа лиц (коллектив авторов), участвующих в создании публикации результатов научного исследования.

Рецензент – эксперт, действующий от имени научного журнала или издательства и проводящий научную экспертизу авторских материалов с целью определения возможности их публикации.

Издатель – юридическое или физическое лицо, осуществляющее выход в свет научной публикации.

Читатель – любое лицо, ознакомившееся с опубликованными материалами.

Плагиат – умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или искусства, чужих идей или

изобретений. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве такового повлечь за собой юридическую ответственность.

Принципы профессиональной этики в деятельности редактора и издателя

В своей деятельности редактор несет ответственность за обнародование авторских произведений, что накладывает необходимость следования основополагающим принципам:

– При принятии решения о публикации редактор научного журнала руководствуется достоверностью представления данных и научной значимостью рассматриваемой работы.

– Редактор должен оценивать интеллектуальное содержание рукописей вне зависимости от расы, пола, сексуальной ориентации, религиозных взглядов, происхождения, гражданства, социального положения или политических предпочтений авторов.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться для личных целей или передаваться



третьим лицам без письменного согласия автора. Информация или идеи, полученные в ходе редактирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

– Редактор не должен допускать к публикации информацию, если имеется достаточно оснований полагать, что она является плагиатом. Все рукописи, поступающие в журнал «Альманах клинической медицины», проходят проверку через систему «Антиплагиат».

– Редактор совместно с издателем не должны оставлять без ответа претензии, касающиеся рассмотренных рукописей или опубликованных материалов, а также при выявлении конфликтной ситуации принимать все необходимые меры для восстановления нарушенных прав.

Этические принципы в деятельности рецензента

Рецензент осуществляет научную экспертизу авторских материалов, в связи с чем его действия должны носить непредвзятый характер, заключающийся в соблюдении следующих принципов:

– Рукопись, полученная для рецензирования, должна рассматриваться как конфиденциальный документ, который нельзя передавать для ознакомления или обсуждения третьим лицам, не имеющим на то полномочий от редакции.

– Рецензент обязан давать объективную и аргументированную оценку изложенным результатам исследования. Персональная критика автора неприемлема.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться рецензентом для личных целей.

– Рецензент, который не обладает, по его мнению, достаточной квалификацией для оценки рукописи либо не может быть объективным, например, в случае конфликта интересов с автором или организацией, должен сообщить редактору об исключении его из процесса рецензирования данной рукописи.

Принципы, которыми должен руководствоваться автор научных публикаций

Автор (или коллектив авторов) осознает, что несет первоначальную ответственность за новизну и достоверность результатов научного исследования, что предполагает соблюдение следующих принципов:

– Авторы статьи должны предоставлять достоверные результаты проведенных исследований. Заведомо ошибочные или сфальсифицированные утверждения неприемлемы.

– Авторы должны гарантировать, что результаты исследования, изложенные в предоставленной рукописи, полностью оригинальны. Заимствованные фрагменты

или утверждения должны быть оформлены как цитата с обязательным указанием автора и первоисточника. Чрезмерные заимствования из собственных произведений, а также плагиат в любых формах, включая неформальные цитаты, перефразирование или присвоение прав на результаты чужих исследований, неэтичны и неприемлемы.

– Необходимо признавать вклад всех лиц, так или иначе повлиявших на ход исследования, в частности, в статье должны быть представлены ссылки на работы, которые имели значение при проведении исследования.

– Авторы не должны предоставлять в журнал рукопись, которая была отправлена в другой журнал и находится на рассмотрении, а также статью, уже опубликованную в другом журнале.

– Соавторами статьи должны быть указаны все лица, внесшие существенный вклад в проведение исследования. Среди соавторов недопустимо указывать лиц, не участвовавших в исследовании. Согласно рекомендациям ICMJE (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) все авторы должны соответствовать одновременно всем четырем критериям авторства.

В этой связи в разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Участие авторов**» необходимо описать вклад каждого автора, используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи;

Х.Х. Автор – уход и наблюдение за лабораторными животными, создание ортотопической модели, проведение комплексного обследования животных, написание текста;

Х.Х. Автор – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

Х.Х. Автор – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

– Если автор обнаружит существенные ошибки или неточности в статье на этапе ее рассмотрения или после ее опубликования, он должен как можно скорее уведомить об этом редакцию журнала.



– Авторы должны задекларировать все потенциальные **конфликты интересов**, а также раскрыть **источники финансирования работы**.

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Конфликт интересов**» необходимо указать наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.), используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор получал исследовательские гранты, вознаграждение за лекции или консультации от ... (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор компаний (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор, участник экспертных советов компаний (перечень компаний);

Ряд исследований, включенных в обзор, проводился с участием компании (название компании).

В случае отсутствия таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Финансирование**» следует указать источник(и) финансирования проведенной научной работы (при наличии таковых, например, грант), используя, к примеру, следующие формулировки:

«Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ...».

«Исследование выполнено при финансовом обеспечении ... (название учреждения – места работы авторов)».

«Финансирование за счет средств бюджета ГБУЗ ..., частное финансирование ФИО».

«Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № ...».

«Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № ...)».

«Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы, финансирование осуществлялось университетом за счет средств на утвержденные НИР».

«Работа выполнена при финансовой поддержке грант-программы «УМНИК» 20... Фонда ... в рамках реализации научного проекта «Разработка метода диагностики ...».

В случае отсутствия финансирования использовать следующую формулировку: «Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц».

– Статья, представляющая собой результаты исследования с участием людей и животных, должна

содержать раздел «**Этическая экспертиза**», в котором должно быть отражено следующее:

Информация о результатах рассмотрения протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировано заключение этического комитета; б) указан номер документа; в) дата его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета.

Если исследование проведено с участием людей в качестве объектов, авторы должны подтвердить, что работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Если в экспериментальном исследовании объектами исследования выступали живые люди или животные, авторы должны отразить в рукописи, что все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством и нормативными документами (перечислить таковые). Авторы также должны предоставить информацию о том, что протокол исследования рассматривался в этическом комитете с обязательным указанием названия комитета (или организации, при котором комитет создан), даты и номера протокола заседания, на котором проведение экспериментального исследования было одобрено.

Политика в отношении внесения исправлений и отзыва статьи из печати (ретракция)

Если автор обнаружит ошибку, опечатку или неточность в своей опубликованной статье, он должен незамедлительно сообщить об этом в редакцию журнала «Альманах клинической медицины». Если редакция получила обоснованные сведения от третьей стороны о том, что публикация содержит существенные ошибки, автор обязан изъять работу или исправить ошибки в максимально короткие сроки, либо опровергнуть заявление о наличии ошибок, предоставив в редакцию необходимые доказательства. В текущем выпуске печатной и электронной версии журнала редакция публикует сообщение о допущенной ошибке, а в электронной версии журнала (на сайте) появляется исправленная версия статьи. Все версии опубликованных статей поддерживаются сервисом CrossMark системы CrossRef.

В случае выявления существенных нарушений публикационной этики со стороны авторов редакция журнала может отозвать статью из печати. При этом редакция действует в соответствии с Правилами отзыва (ретракция) статьи от публикации, разработанными Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovet-po-etike/pravilo-otzyva-retragirovaniya-stati-ot-publikatsii>).

С полной информацией о журнале можно ознакомиться на сайте: almclinmed.ru

