ТОМ 67 №1 2021
2021 VOL. 67 ISS. 1

ISSN 0375-9660 (PRINT)
ISSN 2308-1430 (ONLINE)

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

ЭНЦ Эндокринологический научный центр

РАЭ Российская ассоциация эндокринологов

WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1955 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Российский индекс научного цитирования),
Web of Science (Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018 **0,435***

*Второе место место в России в разделе "Медицина и здравоохранение" по двухлетнему импакт-фактору РИНЦ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:
Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
ЭФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ
E-mail: probl@endojournals.ru
WEB: https://probl-endojournals.ru/
Телефон: 8 (495) 668-2079, доб. 5308

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 15.01.2021 г.
Подписано в печать 08.02.2021 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:
По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
71462 – для индивидуальных подписчиков
71463 – для предприятий и организаций

© ФГБУ "НМИЦ Эндокринологии" Минздрава России, 2021

ISSN 0375-9660 (Print)
ISSN 2308-1430 (Online)

Проблемы Эндокринологии

Том 67, №1 Январь-Февраль 2021

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., акад. РАН (Москва, РФ)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ
РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)
ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)
БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., проф (Москва, РФ)
ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф (Москва, РФ)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)
БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)
БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)
ВАКС В.В., проф. (Суиндон, Уилтшир, Англия, Великобритания)
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)
ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)
ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)
ДРЕВАЛЬ А.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ДУБИНИНА И.И., д.м.н., проф. (Рязань, РФ)
КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)
МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корр. РАН (Москва, РФ))
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ПЕТЕРКОВА В.А., акад. РАН (Москва, РФ)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)
САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)
СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)
ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)
УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)
NEUMANN Н.Р.Н., проф. (Германия)

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

ISSN 0375-9660 (Print)
ISSN 2308-1430 (Online)

Problems of Endocrinology

Vol. 67 Issue 1 January-February 2021

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre
(Moscow, Russia)
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Journal indexed in:
RSCI (Russian Science Citation Index),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI,
BIOSIS Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

SCOPUS metrics		
	CiteScore 2019	**0.50**
	SJR 2019	**0.125**
	SNIP 2019	**0.192**

EDITORIAL CONTACT
Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow, Russia, 117036
E-mail: probl@endojournals.ru
WEB: https://probl-endojournals.ru/
Phone: +7 (495) 668 2079 ad. 5308

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

SUBSCRIPTION
Online access via https://probl-endojournals.ru/
Print version should be subscribe via "Russian Post" service with index
71462 – for individuals
71463 – for organizations

PUBLICATION ETHICS
The journal is compliant with publication ethics standarts by:
ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors
WAME – World association of medical editors
COPE – Committee on publication ethics
ORI – The office of research integrity
CSE – Councill of science editors
EASE – European Association of Science Editors
See journal's code of conduct:
https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1

EDITOR-IN-CHIEF
Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF
Galina A. Melnichenko,MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

SCIENCE EDITORS
Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

RESPONSIBLE SECRETARY
Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD
AMETOV A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
ANDREEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
BARKAN A., Prof. (Michigan, USA)
BELOVALOVA I.M., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
BONDAR I.A., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)
GERASIMOV G.A., MD, Prof. (USA)
GRINEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)
GUSEV O.A., MD, PhD, Associate Professor (Yokohama City, Kanagawa, Japan)
DEMIDIVA T.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
DOGADIN S.A., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)
DREVAL A.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
DUBININA I.I., MD, PhD, Prof. (Ryazan, Russian Federation)
FADEYEV V.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
KHADARTSEVA E.L., (Republic of North Ossetia-Alania, Russian Federation)
KUZNETSOV N.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
MOKRYSHEVA N.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
NEUMANN H.P.H., prof. (Freiburg, Germany)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
PETUNINA N.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
SAENKO V.A., MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan)
SAMSONOVA L.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
STRONGIN L.G., MD, PhD, Prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)
SURKOVA E.V., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
TYULPAKOV A.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
UGRYUMOV M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
VAKS V.V., PhD (Swindon, Wiltshire,England, UK)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Prof. (Kazan, Russian Federation)
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
VOLCHKOV P.Y., PhD (Moscow, Russian Federation)
VOROKHOBINA N.V., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)
SHEPELKEVICH A.P., MD, PhD, Prof. (Minsk, Republic of Belarus)

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website https://probl-endojournals.ru/

© Endocrinology Research Centre, 2021

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ЮБИЛЕЙ		JUBILEE GREETINGS
К ЮБИЛЕЮ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» АКАДЕМИКА РАН ИВАНА ИВАНОВИЧА ДЕДОВА	***4***	***ON THE OCCASION OF THE ANNIVERSARY OF THE EDITOR-IN-CHIEF OF THE JOURNAL «PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY» ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES IVAN I. DEDOV***
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		**EDITORIAL**
П.О. Румянцев ***РАДИОТЕРАНОСТИКА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ***	***8***	Rumyanstsev P.O. ***RADIOTHERANOSTICS IN ENDOCRINOLOGY AND ONCOENDOCRINOLOGY***
ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И ПРЕПОДАВАНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ		**ORGANIZATION, PROBLEMS AND DEVELOPMENT PROSPECTS OF ENDOCRINOLOGY CARE AND SPECIALIST TRAINING**
И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, П.Ю. Волчков, А.Ю. Майоров, О.Ю. Реброва, В.О. Барышева, Ю.А. Крупинова, Е.А. Трошина, Л.К. Дзеранова, Г.А. Мельниченко ***ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ***	***13***	Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Volchkov P.Y., Mayorov A.Y., Rebrova O.Y., Barysheva V.O., Krupinova J.A., Troshina E.A. , Dzeranova L.K., Melnichenko G.A. ***THE PROSPECTS FOR THE CREATION OF THE NATIONAL CENTER FOR PERSONALIZED MEDICINE OF ENDOCRINE DISEASES***
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		**CLINICAL ENDOCRINOLOGY**
М.Б. Анциферов, В.С. Пронин, Т.М. Алексеева, О.А. Ионова, Е.Ю. Мартынова, Ю.Е. Потешкин, Н.А. Чуброва, К.Ю. Жеребчикова ***СЕЛЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С АССОЦИИРОВАННЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КАК МЕТОД РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ***	***20***	Antsiferov M.B., Pronin V.S., Alekseeva T.M., Ionova O.A., Martynova E.Y., Poteshkin Y.E., Chubrova N.A., ZherebchikovaK.Y. ***SELECTIVE SCREENING OF PATIENTS WITH ASSOCIATED SOMATIC DISEASES AS A METHOD OF EARLY DETECTION OF ACROMEGALY***
О.О. Голоунина, М.Г. Павлова, Ж.Е. Белая, Е.И. Ким, И.В. Глинкина, Т.Б. Моргунова, Н.А. Мазеркина, О.Г. Желудкова, В.В. Фадеев ***ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДЕТСКОМ И МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ***	***31***	Golounina O.O., Pavlova M.G., Belaya Z.E., Kim E.I., Glinkina I.V., Morgunova T.B., Mazerkina N.A., Zheludkova O.G., Fadeev V.V. ***ENDOCRINE LATE-EFFECTS AND BONE MINERAL DENSITY AFTER COMBINED TREATMENT OF MALIGNANT BRAIN TUMORS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE***
И.Н. Гладкова, В.Ф. Русаков, Р.А. Черников, Ю.В. Карелина, Т.П. Никитина, С.М. Ефремов, Т.И. Ионова ***АПРОБАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ РУССКОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ — PHPQoL***	***41***	Gladkova I.N., Rusakov V.F., Chernikov R.A., Karelina Y.V., Nikitina T.P., Efremov S.M., Ionova T.I. ***VALIDATION AND TESTING OF THE RUSSIAN VERSION OF PHPQoL QUESTIONNAIRE FOR QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (PHPT)***
Е.Л. Соркина, В.В. Чичкова, И.А. Скляник, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко, А. Баркан ***РОЛЬ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА***	***52***	Sorkina E.L., Chichkova V.V., Sklyanik I.A., Shestakova M.V., Mel'nichenko G.A., Barkan A. ***THE ROLE OF GLUCOSE AND INSULIN IN THE METABOLIC REGULATION OF GROWTH HORMONE SECRETION***
Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.С. Сенюшкина, Н.П. Маколина, М.О. Галиева, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, А.Б. Даржаа, Ю.С. Сенги ***МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА, В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА***	***60***	Troshina E.A., Mazurina N.V., Senyushkina E.S., Makolina N.P., Galieva M.O., Nikankina L.V., Malysheva N.M., Darzhaa A.B., Sengi Y.S. ***MONITORING OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS IN THE REPUBLIC OF TYVA***
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		**REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY**
Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсатарова, Т.А. Пономарева, О.Р. Григорян ***АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ МЕЛАТОНИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***	***69***	Mikheev R.K., Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Ponomareva T.A., Grigoryan O.R. ***ANALYSIS OF MELATONIN CONCENTRATION AND ITS CORRELATION WITH OVARIAN DISFUNCTION AMONG OBESE WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE***
А.С. Дружинина, И.И. Витязева, Д.А. Димитрова ***КОРРЕЛЯЦИЯ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО) И МАССЫ ТЕЛА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА***	***76***	Druzhinina A.S., Vityazeva I.I., Dimitrova D.A. ***CORRELATION OF IN VITRO FERTILIZATION (IVF) INFERTILITY TREATMENT OUTCOMES AND BODY WEIGHT INDEX IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE***

К ЮБИЛЕЮ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» АКАДЕМИКА РАН ИВАНА ИВАНОВИЧА ДЕДОВА

12 февраля 2021 г. отмечает юбилей академик РАН, выдающийся ученый с мировым именем Иван Иванович Дедов. Иван Иванович — ведущий клиницист-эндокринолог, педагог, опытный организатор здравоохранения России. И.И. Дедов возглавил отечественную эндокринологию на сложном этапе ее развития. Под его руководством клиническая эндокринология, узкая, во многом второстепенная область, приобрела в настоящее время значение фундаментальной и приоритетной клинической дисциплины.

Редакционная коллегия журнала «Проблемы эндокринологии» сердечно поздравляет своего главного редактора и желает ему здоровья и долгих плодотворных лет на благо отечественной эндокринологии!

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Иван Иванович Дедов; эндокринология; здравоохранение.

ON THE OCCASION OF THE ANNIVERSARY OF THE EDITOR-IN-CHIEF OF THE JOURNAL «PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY» ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES IVAN I. DEDOV

On February 12, 2021, Ivan I. Dedov, Academician of the Russian Academy of Sciences, an outstanding scientist with a worldwide reputation, celebrates his anniversary. Ivan I. Dedov is a leading clinician, endocrinologist, teacher, experienced organizer of healthcare in Russia. Ivan I. Dedov headed the Russian endocrinology at a difficult stage of its development. Under his leadership, clinical endocrinology, a narrow, largely secondary field, has now acquired the significance of a fundamental and priority clinical discipline.

The editorial board of the journal «Problems of Endocrinology» cordially congratulates its editor-in-chief and wishes him good health and many fruitful years for the benefit of Russian endocrinology.

KEYWORDS: Ivan I. Dedov; endocrinology; health care.

12 февраля 2021 г. отмечает юбилей академик РАН, выдающийся ученый с мировым именем Иван Иванович Дедов — ведущий клиницист-эндокринолог, педагог, опытный организатор здравоохранения России.

И.И. Дедов родился в Воронежской области, в селе Дмитряшевка Хлевенского района Липецкой области. Окончив в 1958 г. среднюю школу с золотой медалью, он поступает в Воронежский медицинский институт.

С 1964 г. И.И. Дедов работает в качестве младшего научного сотрудника лаборатории нейроэндокринологии и группы эндокринологии Института медицинской радиологии АМН СССР в Обнинске. В 1973 г. И.И. Дедова приглашают в Москву, и до 1982 г. он работает старшим научным сотрудником лаборатории экспериментальной эндокринологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. Докторскую диссертацию защитил в 1976 г. С 1982 по 1988 гг. — профессор кафедры факультетской терапии 1-го лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а с 1988 г. — заведующий кафедрой эндокринологии того же Института.

Дедовым И.И. создан единственный в России и уникальный в мировой медицине ФГБУ «Эндокринологический национальный центр» (ЭНЦ), объединяющий 7 научно-исследовательских институтов: Институт диабета, Институт клинической эндокринологии, Институт детской эндокринологии, Институт репродуктивной эндокринологии, Институт персонализированной эндокринологии, Институт онкоэндокринологии, Институт образовательной деятельности. С 1989 г. по 2019 г.

© Endocrinology Research Centre, 2021

И.И. Дедов являлся директором ЭНЦ — единственного в России и широко известного за ее пределами научно-исследовательского, клинико-диагностического, лечебного, организационно-методического и педагогического комплекса эндокринологического профиля. С 2019 г. по настоящий момент И.И. Дедов является президентом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ЭНЦ участвует в реализации Национального проекта «Здравоохранение», в том числе по направлениям «Демография», «Детство», «Онкология»: профилактика и лечение эндокринологических, сердечно-сосудистых, онкологических, включая широкий спектр орфанных и таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение.

Ежегодно в клиниках Центра более 70 000 россиян получают высококвалифицированную специализированную лечебную помощь.

В рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» Дедовым И.И. была реализована научно обоснованная и экономически просчитанная программа, основанная на «Национальных стандартах» развития специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по эндокринологии в Российской Федерации. Эта программа до настоящего времени позволяет тиражировать высокие медицинские технологии, объединяет первичное звено, муниципальные и региональные (межрегиональные) уровни и федеральный центр в единую систему; создает реальные условия доступности ВМП для населения всех, без исключения, регионов России, играет ключевую роль в народосбережении и консолидации усилий по модернизации здравоохранения.

Академик И.И. Дедов является координатором Национальной программы «Борьба с йододефицитными заболеваниями щитовидной железы», в рамках которой проводятся работы по мониторингу йододефицитных состояний в Российской Федерации, а также анализируется влияние ключевых зобогенных и антропогенных факторов на состояние здоровья населения страны с реализацией популяционной, групповой и индивидуальной профилактики болезней щитовидной железы. Результаты исследований легли в основу постановления Правительства Российской Федерации и Национальной программы «О мерах профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода».

По инициативе и при непосредственном участии И.И. Дедова с 1996 г. была разработана и реализована Федеральная целевая программа (ФЦП) «Сахарный диабет», с 2002 г. входившая в ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями». В соответствии с резолюциями ООН и ВОЗ, определившими сахарный диабет как опаснейший вызов мировому сообществу, в рамках программы была модернизирована современная диабетологическая служба России, кардинально изменившая ситуацию в стране и позволившая России войти в первую десятку стран мира по качеству и доступности специализированной помощи многим миллионам больных сахарным диабетом.

Впервые в России создан и эффективно функционирует Государственный регистр больных сахарным диабетом, который стал уникальной информационно-аналитической системой диабетологической службы России. Сегодня в регионах РФ функционируют более 130 диабетологических центров и диспансеров, 1900 школ по обучению больных взрослых, детей и их родителей, свыше 180 референс-отделений по лечению диабетической ретино- и нефропатии, диабетической стопы. По инициативе И.И. Дедова впервые в России разработаны мобильные лечебно-диагностические комплексы («Диамобили»), которые позволяют оказывать доступную и высококлассную специализированную медицинскую помощь сельскому населению и жителям отдаленных регионов Российской Федерации.

К фундаментальным работам мирового уровня И.И. Дедова относятся многолетние исследования по генетике, иммуногенетике и гормонально-метаболическим маркерам сахарного диабета. Под его руководством открыты гаплотипы, определяющие как индивидуальные риски, так и риски заболеть сахарным диабетом в этнически разных группах населения Российской Федерации. Эти уникальные данные вошли в Международный реестр иммуногенетических исследований сахарного диабета и позволили организовать в России сеть медико-генетических консультаций для прогноза и мониторинга здоровья в группах риска, что позволило рассчитать финансово-экономические, организационные и социальные составляющие для практического здравоохранения регионов РФ.

Под руководством И.И. Дедова разработаны и внедрены полные инновационные цепочки от геномных проектов до новейших технологий в области диагностики, лечения и профилактики таких социально значимых болезней эндокринной системы, определяющих медицинскую составляющую демографической ситуации в России, как сахарный диабет, болезни репродуктивной системы и щитовидной железы, опухоли эндокринной системы. Создан целый ряд панелей генов, каждая из которых рассчитана на прицельное, в зависимости от клинической ситуации, секвенирование генов, обеспечивая создание генетического паспорта отдельного человека, семьи, этноса. Врач получил возможность предсказывать и нивелировать риски заболеваний, их раннее выявление и назначать максимально эффективную персонализированную терапию.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России под руководством И.И. Дедова реализуется эндокринологическая составляющая национальной программы «Здоровый ребенок», в рамках которой впервые в России проводится неонатальный скрининг 3 орфанных заболеваний:

- всех без исключения новорожденных детей на врожденный гипотиреоз, что позволяет предотвращать аномалии физического и умственного развития, оптимизировать сроки заместительной гормональной терапии; создать Национальный регистр, вести мониторинг здоровья детей и их социальную адаптацию в обществе;
- на адреногенитальный синдром — это самая современная геномная технология диагностики внутриутробного нарушения полового развития детей и успешного их лечения — дети вырастают здоровыми и полноценными гражданами России;
- проблема гипофизарной карликовости сегодня в России практически решена: у мальчиков и девочек достигнуты показатели целевого роста в среднем 174 см и 159 см соответственно.

В 2015 г. введен в эксплуатацию новый корпус Института детской эндокринологии «НМИЦ эндокринологии», в котором созданы и успешно функционируют новые клинико-лабораторные подразделения,

отделение вспомогательных репродуктивных технологий, клинические отделения по всему профилю детской эндокринологии, отделение радионуклидной диагностики и терапии, биобанки раритетных биоматериалов, лаборатория клэмп-технологий и персонализированной терапии сахарного диабета, отделения наследственных и орфанных заболеваний, постнатального мониторинга наследственных эндокринопатий, отдел геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных технологий, отдел патоморфологии с лабораторией электронной микроскопии.

Дедовым И.И. разработана принципиально новая доктрина профилактической (предсказательной) эндокринологии, основанная на геномных, постгеномных, иммунных, гормонально-метаболических и клеточных технологиях. Персонализированная модель эндокринологии позволяет прогнозировать риски болезней и их осложнений, а клинические, молекулярно-генетические и гормонально-метаболические технологии позволяют подобрать лечение персонально каждому больному, а не лечить по шаблону болезнь. Результаты этих исследований, охватывающие ключевые направления современной эндокринологии, диабетологии, онкоэндокринологии, репродуктивной эндокринологии, легли в основу рекомендаций, по которым организована работа эндокринологической службы Российской Федерации.

Впервые в истории, благодаря работе уникального отделения вспомогательных репродуктивных технологий, созданного И.И. Дедовым в «НМИЦ эндокринологии», с помощью предимплантационных технологий появилась возможность у людей с наследственными заболеваниями, желающими иметь ребенка, исключить из этапа оплодотворения «больную клетку», несущую ген болезни, и тем самым «прервать» многовековые цепочки наследственных заболеваний и подарить таким семьям счастье рождения здорового ребенка.

Дедов И.И., являясь руководителем головного Центра по проблеме «Эндокринология», главным специалистом-экспертом эндокринологом и председателем профильной комиссии по эндокринологии Министерства здравоохранения РФ, экспертом ВОЗ по сахарному диабету, президентом Ассоциации эндокринологов России и профессором кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, которые он возглавляет более 30 лет, вносит большой вклад в развитие медицинской науки, модернизацию эндокринологической и диабетологической службы в России, подготовку высококвалифицированных кадров.

Интегральными показателями эффективности эндокринологической/диабетологической службы в Российской Федерации, руководителем которой является главный специалист эндокринолог Минздрава России академик РАН И.И. Дедов, сегодня являются беспрецедентно высокие демографические показатели:

- средняя продолжительность жизни больных с СД 2 типа увеличилась с 55–62 лет (1987 г.) до 77,5 года — для женщин и 72,5 года — для мужчин; средняя продолжительность жизни больных с СД 1 типа увеличилась с 30 лет (1987 г.) до 50,3 года (сегодня);
- внедренные современные технологии в офтальмологии позволили в 95% случаев сохранить зрение у больных диабетом;
- число высоких ампутаций нижних конечностей снизилось в 7 раз;
- применение уникальных эндоваскулярных и гибридных технологий у больных СД позволяет предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфарктов, инсультов, ампутаций нижних конечностей, и снизить риск их развития на 40%;
- в Институте онкоэндокринологии разработаны уникальные технологии лечения рака щитовидной железы с полным выздоровлением пациентов в 95–97% случаев;
- успехи РФ в борьбе с неинфекционными заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом, высоко оценены в 2015 г. на Генеральной ассамблее ООН в Нью-Йорке, где было отмечено, что, по оценкам экспертов ВОЗ, Россия вошла в первую десятку стран мира, добившихся наибольшего прогресса в борьбе с этими заболеваниями и, в частности, с сахарным диабетом.

Под руководством И.И. Дедова впервые в России внедрена специализированная структурированная программа подготовки эндокринологов для регионов РФ по принципу: «от студенческой скамьи до профессорско-преподавательского состава».

Дедовым И.И. опубликовано более 750 научных трудов, из них 397 — за рубежом, в том числе 85 монографий, учебников, руководств и атласов.

Дедов И.И. — член Французской академии наук, Президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», Почетный Президент Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация», объединяющей более 3,5 миллиона больных, главный редактор ряда профильных журналов.

Иван Иванович — обладатель различных наград, в том числе государственных: Ордена «Дружбы народов» (12 сентября 1994 г.), Медали «В память 850-летия Москвы» (26 февраля 1997 г.), Ордена Франции «Командора за заслуги» (05 декабря 2013г.); Ордена «Почета» (февраль 2015 г.), он также Заслуженный деятель науки РФ (25 июня 1997 г.), Полный кавалер Ордена «За заслуги перед Отечеством» (19 февраля 2001 г., 18 октября 2004 г., 2 февраля 2008 г., 26 июня 2013 г.), лауреат высшей награды Российской академии медицинских наук — «Премии и золотой медали им. Н.И. Пирогова», лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за создание и внедрение в практику здравоохранения Российской Федерации системы современных технологий диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета (27 февраля 2013 г.), лауреат Государственной Премии Российской Федерации в области науки и технологий за 2017 г. за серию работ по экспериментальной и клинической эндокринологии с научным обоснованием и внедрением в здравоохранение инновационной модели персонализированной (предупредительной) медицины, и многих других.

Редакционная коллегия журнала «Проблемы эндокринологии» сердечно поздравляет своего главного редактора и желает ему здоровья и долгих плодотворных творческих лет на благо отечественной эндокринологии!

ЦИТИРОВАТЬ:

К юбилею главного редактора журнала «Проблемы эндокринологии» академика РАН Ивана Ивановича Дедова // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 4-7. https://doi.org/10.14341/probl12728

TO CITE THIS ARTICLE:

On the Occasion of the Anniversary of the editor-in-chief of the journal «Problems of Endocrinology» Academician of the Russian Academy of Sciences Ivan I. Dedov. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(1):4-7. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12728

РАДИОТЕРАНОСТИКА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ

© П.О. Румянцев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Радиотераностика — радионуклидная терапия на основе результатов молекулярной визуализации различными радиофармпрепаратами, позволяющая *in vivo* визуализировать (с использованием однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) и/или позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)), а затем системно и при этом селективно воздействовать на патологические метаболические процессы, вызванные патологическим процессом. В последние годы, благодаря успехам в развитии ядерной медицины (рост числа циклотронов, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ в медицинских учреждениях) и, прежде всего, радиофармацевтики, в мире радиотераностика развивается очень бурно. Появление новых радиолигандов на основе ^{177}Lu, ^{131}I, ^{225}Ac и других радиоактивных изотопов в мире инициировало большое число клинических исследований радиолигандной терапии нейроэндокринных и хромаффинных опухолей, рака простаты и др. Радиотераностика как новое и очень перспективное направление ядерной медицины прекрасно интегрируется в современные алгоритмы диагностики в области эндокринологии и онкологии. Методы интраоперационной радионавигации позволяют повысить эффективность и безопасность хирургических методов, дистанционной лучевой терапии, брахитерапии. На мой взгляд, будущее персонализированной медицины во многом определит интеграция радиотераностики, мультимодальной визуализации, интраоперационной навигации и существующих/новых методов диагностики и лечения в сочетании с прикладными геномными и постгеномными технологиями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиотераностика; ПЭТ; ОФЭКТ; эндокринология; онкология.

RADIOTHERANOSTICS IN ENDOCRINOLOGY AND ONCOENDOCRINOLOGY

© Pavel O. Rumyanstsev

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Radiotheranostics is a radionuclide therapy based on the results of molecular imaging with various radiopharmaceuticals, allowing *in vivo* whole body imaging (SPECT, PET), and then systemically and at the same time selectively acting on pathological metabolic processes caused by a pathological process. In recent years, thanks to advances in the development of nuclear medicine (an increase in the number of cyclotrons, SPECT / CT and PET / CT in medical institutions) and, particularly, novel radiopharmaceuticals — in the world, radiotheranostics is developing very rapidly. The emergence of new radioligands labelled by ^{177}Lu, ^{131}I, ^{225}Ac and other radioisotopes in the world have initiated a large number of clinical trials of radioligand therapy of neuroendocrine and chromaffin tumors, prostate cancer, etc. Radiotherapy as a new and very promising direction of nuclear medicine and it is perfectly integrated into modern diagnostic algorithms in the field of endocrinology and oncology. Methods of intraoperative radionavigation make it possible to increase the efficiency and safety of surgical methods, external beam radiation therapy, and brachytherapy. In my opinion, the future of personalized medicine will be predominantly determined by the integration of radiotherapy, multimodal imaging, intraoperative navigation and existing/new methods of diagnosis and treatment, in combination with applied genomic and post-genomic technologies.

KEYWORDS: radiotheranostics; PET; SPECT; endocrinology; oncology.

Радиоизотопная (молекулярная) визуализация патологии щитовидной железы в 1940-х гг. положила начало и определила вектор развития ядерной медицины во всем мире. Именно эндокринологи первыми применили радиоактивный йод для лечения тиреотоксикоза и рака щитовидной железы, положив начало радиотераностике как таковой. Под термином «тераностика» имеется в виду терапия, основанная на диагностике. С этой точки зрения, наверное, любую терапию можно считать тераностикой, потому как ни одна терапия, по сути, не обходится без диагностики. Принципиальный нюанс радиотераностики в том, что радиоизотопная визуализация позволяет с помощью методов однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) и/или позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела обнаружить *in vivo* очаг(и) болезни, с помощью гибридных методов ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, ОФЭКТ/КТ установить их анатомическую локализацию и особенности метаболизма, а с применением методов объектной (воксельной) дозиметрии оценить динамику накопления/выведения диагностического радиофармпрепарата (РФП), что в итоге позволит провести системную радионуклидную терапию с расчетом на то, что очаги опухоли селективно накопят и удержат терапевтический РФП, точно так же, как они это сделали с диагностическим (табл. 1)

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 02.02.2021. Accepted: 04.02.2021.
CC BY NC ND

Таблица 1. Радиотераностика в эндокринологии и онкоэндокринологии

Клетки опухоли	Метаболический механизм	РФП	
		РФП диагностический	РФП терапевтический
Фолликулярные клетки ЩЖ (А- и В-клетки)	Захват йода	ОФЭКТ: $^{99}Tc_m$-пертехнетат, ^{123}I ПЭТ: ^{124}I	^{131}I
Парафолликулярные клетки ЩЖ (С-клетки)	Метаболизм дофамина, рецепторы соматостатина	ОФЭКТ: $^{99}Tc_m$-тектротид ПЭТ: ^{18}F-DOPA	-
Паращитовидные железы	Высокая активность митохондрий	ОФЭКТ: $^{99}Tc_m$-MIBI (технетрил) ПЭТ: ^{18}F-холин	-
Мозговое вещество надпочечников, параганглиома (хромаффинные опухоли)	Синтез норадреналина	ОФЭКТ: ^{123}I-МЙБГ* ПЭТ: ^{124}I-МЙБГ	^{131}I -МЙБГ
Кора надпочечников (кортикостерома, альдостерома, ВДКН)	Метаболизм холестерина, хемокиновые рецепторы	ОФЭКТ: ^{131}I-6-йодметил-19-норхолестерол ПЭТ: ^{11}C-метомидат, ^{68}Ga-пентиксафор	^{177}Lu-Пентиксатер
Гипофиз	Рецепторы к соматостатину	ОФЭКТ: $^{99}Tc_m$-тектротид ПЭТ: ^{68}Ga-DOTA-TATE (-TOC, -NOC)	^{177}Lu-DOTA-TATE (-TOC)
Нейроэндокринные опухоли (ЖКТ, легкие и другие локализации)	Рецепторы к соматостатину		
Инсулиномы, гиперинсулинизм	ГПП-1, GLP-1	ОФЭКТ: $^{99}Tc_m$-exendin-4 ПЭТ: ^{68}Ga-exendin-4	-
Костный метаболизм	Захват кальция	ОФЭКТ: $^{99}Tc_m$-технефор и аналоги ПЭТ: ^{18}F-флюорид натрия	$^{223}RaCl_2$ ^{153}Sa-оксабифор $^{89}Sr\ Cl_2$
Потенциал злокачественности	Метаболизм глюкозы	ПЭТ: ^{18}F-фтордезоксиглюкоза	-
Опухоли эстроген-секретирующие	Экспрессия рецепторов эстрогенов	ПЭТ: ^{18}F-флюоро-эстрадиол	-

ВДКН — врожденная дисплазия коры надпочечников; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; МЙБГ — метайодбензилгуанидин; РФП — радиофармпрепарат; ЩЖ — щитовидная железа.

В течение последних семи десятилетий многократно увеличился перечень диагностических и терапевтических радиоизотопов и меченных ими «умных» лигандов (метаболиты, антигены, антитела) для анатомо-метаболической визуализации и последующей прецизионной радионуклидной терапии не только эндокринных и онкоэндокринных заболеваний, но и других болезней (онкология, кардиология, неврология).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА

ПЭТ позволяет *in vivo* изучать различные нарушения метаболизма с помощью целенаправленных химических соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. Разработка метода исследования заключается в выборе молекулы интереса (субстрат или аналог) и эффективного способа ее мечения атомами ^{11}C, ^{18}F или др. Молекулярный субстрат, меченный радиоизотопом, подвергается в организме ферментопосредованной метаболической трансформации с последующим накоплением в тканях, что можно оценить во времени и количественно (стандартизованный уровень накопления, SUV) с помощью ПЭТ. Так как захват клетками таргетного молекулярного субстрата опосредуется специфическими ферментами (такими, как хемокиназы, тимидин-киназы и т.п.), накопление радиометки в тканях отражает степень ферментативной экспрессии в ней.

ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

Наиболее важной молекулой для обеспечения клеток энергией для множества биохимических реакций является аденозинтрифосфат (АТФ), который вырабатывается в митохондриях вследствие метаболизма глюкозы путем окислительного фосфорилирования в целях энергетического обеспечения клеточных процессов жизнедеятельности. Клетки головного мозга работают исключительно на энергии расщепления АТФ, в то время как метаболизм миокарда и жировой ткани является главным источником выработки АТФ. Повышенный метаболизм глюкозы обнаружен в клетках опухолей, и он основан на аэробном гликолизе, или феномене так называемого «эффекта

Варбурга», при котором интенсивный метаболизм глюкозы сохраняется даже в условиях гипоксии. Глюкоза в основном транспортируется в клетку путем диффузии через специфические транспортеры в клеточной мембране, а в опухолевых клетках — преимущественно через транспортер GLUT-1. В цитозоле глюкоза конвертируется путем фосфорилирования с участием фермента хемокиназы в глюкозо-6-фосфат, который в последующем метаболизируется в диоксид углерода и воду. Было показано, что гидроксильная группа на втором атоме углерода не обязательна для фосфорилирования хемокиназой. Дезоксиглюкоза проникает в клетку и конвертируется в дезоксиглюкозо-6-фосфат, однако не подвергается дальнейшему катаболизму, накапливаясь в клетке. Для ПЭТ/КТ в качестве РФП используется молекула 2-дезокси-2-фтор-дезоксиглюкозы (ФДГ), в которой атом водорода во второй позиции заменен на ^{18}F для молекулярной визуализации метаболизма глюкозы. При этом связь атомов углерода и фтора даже более стабильна, чем связь углерода и водорода, и химические нераспознаваема хемокиназой. В результате в клетках, помимо глюкозы, накапливается введенный в качестве РФП ФДГ-6-фосфат. В опухолевых клетках повышенный гликолиз и высокий захват ФДГ также связаны с усилением работы вышеупомянутого транспортера глюкозы GLUT-1 (инсулинзависимого) и внутриклеточной экспрессии хемокиназы.

ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Продукция АТФ миокардом базируется на современных знаниях о метаболизме молекулярных субстратов (свободных жирных кислот, глюкозы, лактата, кетоновых телец), а также биодоступности кислорода и уровне различных гормонов (катехоламинов, инсулина, глюкагона и др.). Когда уровень глюкозы в плазме возрастает, миокард переключается на метаболизм глюкозы, и, как результат, ^{18}F-ФДГ может использоваться для оценки утилизации миокардом глюкозы. Натощак, когда уровень инсулина в крови низкий, уровень свободных жирных кислот повышается, а доля вырабатываемой клетками АТФ на основе окисления свободных жирных кислот достигает 70–80%. Фермент тиокиназа в цитозоле конвертирует свободные жирные кислоты в ацетил-коэнзим-А, который впоследствии подвергается β-оксигенации в митохондриях и расщепляется на двухуглеродные фрагменты, метаболизирующиеся в цикле трикарбоновых кислот. Меченная ^{11}C 16-углеродная цепочка пальмитата (1-[^{11}C]-palmitate) в цитозоле клеток конвертируется в ^{11}C-ацетил-коэнзим-А. Часть из них попадает в митохондриях в цикл трикарбоновых кислот для окисления, в то время как остаточная порция инкорпорируется в триглицериды и фосфолипидный пул в цитозоле. Так как метаболизм пальмитата сложный, был синтезирован его метаболический аналог свободных жирных кислот (тиагептадекановая кислота), меченный ^{18}F. РФП известен как 14(R,S)-[^{18}F]-6-тиагептадекановая кислота (FTHA), разработанный для визуализации метаболического захвата миокардом с минимальной фоновой диффузией РФП в кровь.

ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛИНА

Все клетки утилизируют холин в качестве предшественника для биосинтеза фосфолипидов, который является важнейшим компонентом клеточных мембран. Внутри клетки холин может фосфорилироваться, окисляться или подвергаться ацетилированию. Фосфорилирование холина катализируется ферментом холинкиназой. Фосфохолин является внутриклеточным депо холина и в дальнейшем используется для синтеза лецитина (фосфатидилхолина), главного фосфолипида всех клеточных мембран. Гормональная гиперфункция и канцерогенез характеризуются повышением клеточной пролиферации. Было установлено, что эти процессы связаны с индукцией активности холинкиназы, приводящей к увеличению внутриклеточного фосфохолина. Более того, хорошо известно, что быстро пролиферирующие гормонально-активные и опухолевые клетки содержат огромное количество фосфолипидов, особенно фосфатидилхолина. Сегодня РФП ^{11}C-холин применяется для ПЭТ-диагностики заболеваний головного мозга и рака предстательной железы. Одной из главных проблем ^{11}C-холина является его метаболизм в крови, где он конвертируется в ^{11}C-бетаин, снижающий чувствительность и специфичность диагностики. Для снижения метаболической трансформации РФП в крови были предложены различные, меченные ^{18}F, метаболические аналоги холина, такие как ^{18}F-фтор-метилхолин и ^{18}F-фтор-этилхолин, обеспечивающие высокий захват в патологических опухолевых гиперфункционирующих очагах, костной ткани, метастазах, что расширило спектр его клинического применения, особенно в онкоэндокринологии.

ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Благодаря своей высокой аффинности к кальцию, ^{18}F-флуорид натрия является идеальным для оценки костного метаболизма. ^{18}F-флуорид натрия продемонстрировал высокую способность захвата костной ткани при хорошем клиренсе в кровотоке, что ведет к повышению контрастности ПЭТ-визуализации костной ткани (повышение соотношения кость-фон). ПЭТ с ^{18}F-флуоридом натрия широко используется для оценки костного метаболизма в онкоэндокринологии при раке щитовидной железы, опухолях паращитовидных железы, остеолитическом синдроме вследствие неоплазии фактора роста фибробластов FR23, орфанных эндокринопатиях и других эндокринных заболеваниях, осложненных остеопатиями. Данный метод успешно дополняет остеосцинтиграфию (ОФЭКТ), иллюстрируя активность остеобластов, позволяя осуществлять молекулярную визуализацию остеолитических процессов в костной ткани.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Метаболическая визуализация перфузии кислорода, обмена калия и различных органических метаболитов (глютамин и пр.) в клетках миокарда с помощью ПЭТ позволяет с высокой точностью и разрешающей способностью обнаружить очаги ишемии или иных нарушений в клетках миокарда. В свою очередь, это позволяет распознать на ранней стадии и охарактеризовать

кардиальную патологию, обеспечить контролируемую с помощью ПЭТ профилактику и лечение различных кардиальных патологий, риск развития которых значительно повышен при эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гиперкортицизм и пр.).

Кардиологические ПЭТ-исследования выполняются в трехмерном (3D) формате, очень иллюстративны, используются в качестве метода экспертной и предельно точной диагностики нарушений перфузии и метаболических нарушений миокарда. Исследования проводятся в покое, под физической нагрузкой (тредмил), а также с лекарственными пробами. Лучевая нагрузка при ПЭТ небольшая и составляет 1,7–8 мЗв.

Радиоактивные изотопы и РФП на их основе, используемые для ПЭТ-кардиологии, имеют различный период полураспада (от 2 до 109 мин). Радиоактивный изотоп рубидия-82 (^{82}Rb) является биологическим аналогом калия. Широко используется в неотложной и плановой ядерной кардиологии (ПЭТ/КТ) в США и Европе для визуализации острых и скрытых нарушений перфузии миокарда. В биологической основе метода лежит оценка функционирования натрий-калиевой АТФазы. При исследовании оценивается активность работы натрий-калиевого насоса с помощью РФП и миокардиальной перфузии, в частности, на основе азота-13 (^{13}N-ammonia), который накапливается в кардиомиоцитах для ферментативной конверсии в глютамин с помощью глутамин-синтетазы. Данный РФП может также применяться для молекулярной визуализации опухолей головного мозга. Для динамических перфузионных ПЭТ-исследований также применяется 15-кислород (^{15}O) в форме монооксида и диоксида. Еще одним РФП для ПЭТ-кардиологии является фторпиридаз на основе ^{18}F (^{18}F-flurpiridaz). Мишенью для данного РФП являются митохондрии кардиомиоцитов, активность (захват клетками РФП) отражает их функциональную активность. В сочетании с методом МРТ (ПЭТ/МРТ) преумножается пространственное разрешение и снижается частота артефактов аттенуации. Закономерно возрастает точность и повышается качество стратификации риска. Использование ПЭТ/КТ позволяет оценить индекс кальцинации сосудов.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Мультимодальная визуализация с помощью гибридизации методов МРТ и ПЭТ позволяет на молекулярно-метаболическом уровне обнаружить патологические процессы в головном мозге, а также оценить их динамику на фоне лечения (табл. 2).

С помощью ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ становится возможной *in vivo* визуализация метаболических путей допамина (DOPA), в том числе допаминовых транспортеров, бета-амилоида, D-рецепторов (D1, D2, D3), аспартата (NMDA, N-метил-D-аспартата), Р-гликопротеина, холинергической системы, глютамат-5-рецепторов, различных нейротрансмиттеров (VMAT2, DTBZ и др.), аденозиновых рецепторов, серотониновой и норадренергических систем (рецепторы, транспортеры), моноаминоксидазной системы и многие другие.

Сегодня многими ПЭТ воспринимается как более современная технология радиоизотопной диагностики, чем ОФЭКТ. Некоторые даже считают, что ПЭТ по этой причине со временем вытеснит ОФЭКТ из клинической практики. Это в корне ошибочное представление. Метод ПЭТ действительно обладает более высокой чувствительностью и разрешающей способностью визуализации, однако по специфичности методы значимо не различаются. При этом ПЭТ, например, не может быть использована для дозиметрического планирования и оценки эффективности радионуклидной терапии, это «юрисдикция» ОФЭКТ. Не уходя в глубины сравнительного анализа, хочется прояснить, что это комплементарные методы молекулярной визуализации, прекрасно дополняющие и развивающие друг друга, особенно в концепции радиотераностики.

Радиотераностика — радионуклидная терапия на основе результатов молекулярной визуализации с помощью различных РФП, позволяющая визуализировать *in vivo* (ОФЭКТ, ПЭТ) и селективно воздействовать на патологические метаболические процессы, вызванные опухолью. Используя эту парадигму, с 1950-х гг. прошлого столетия с помощью радиоактивного йода успешно лечатся тиреотоксикоз и рак щитовидной железы. В последние годы, благодаря успехам в развитии ядерной медицины (рост числа циклотронов, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ в медицинских учреждениях) и, прежде всего, **радиофармацевтики**, в мире очень бурно развивается радиотераностика. Появление новых радиолигандов на основе ^{177}Lu, ^{225}Ac и других радиоизотопов стимулировало большое количестве (более 300) клинических исследований по радиолигандной терапии рака простаты, нейроэндокринных опухолей, рака поджелудочной железы и других злокачественных новообразований. Одним из самых перспективных направлений радиотераностики является разработка радиолигандов на основе таргетных противоопухолевых препаратов, что позволяет суммировать в одном РФП два эффекта: ингибирование сигнальных каскадов и лучевое повреждение.

Таблица 2. Диагностические возможности методов магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии и ПЭТ

МРТ	ПЭТ
Морфология (режимы T1, T2, PD, IR)	Скорость кровотока ($H_2{}^{15}O$)
Диффузно-взвешенная визуализация (DWI, DTI, ADC)	Метаболизм глюкозы (^{18}F-FDG)
Перфузионно-взвешенная визуализация (ASL, DSC, DCE)	Отложение белка (напр., ^{11}C-PIB)
Функциональная визуализация (BOLD)	Аминокислоты (^{11}C-метионин/^{18}FET)
Сосудистая анатомия (МР-ангиография)	Ферментативная активность (например, ^{11}C-MP4A)
Метаболическая МР-спектроскопия	Нейротрансмиссия (например, ^{11}C-raclopride)

Радиотераностика может служить как самостоятельным (например, тиреотоксикоз), так и вспомогательным, адъювантным (например, рак щитовидной железы, нейроэндокринные опухоли, гормонально-активные опухоли и пр.) методом лечения различных эндокринных и онкологических заболеваний. Важнейшими ее преимуществами являются системный и при этом избирательный терапевтический эффект, возможность сочетания с другими методами лечения — фокальными (хирургия, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, термоаблация и пр.) и системными (химиотерапия, таргетная и иммунотерапия) — с приоритетом повышения эффективности таковой комбинации и без повышения токсичности.

Методы фокальной радионуклидной визуализации сегодня активно внедряются в хирургическую практику, позволяя по принципу миноискателя «подсветить» очаги опухоли, оценить индивидуальные особенности лимфооттока (сторожевые лимфатические узлы). Интраоперационная радионавигация, на мой взгляд, в сочетании с предоперационной молекулярной визуализацией развивает хирургию в сторону более высокой эффективности и безопасности.

Самой отличительной особенностью молекулярной визуализации и радиотераностики является возможность увидеть *in vivo* патологический процесс и оценить его метаболизм, потенциальную угрозу для здоровья и жизни пациента, продуманно подбирать тактику ведения, оперативно корректировать в процессе лечения, оценивая ее эффективность. При этом прогноз эффективности и потенциальной токсичности можно оценить уже на диагностическом этапе (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ), а управление данными параметрами невозможно без разработки и внедрения индивидуальных дозиметрических и генетических (радиогеномных) и метаболомных (биомаркеры) исследований. Так, установление наследственной предрасположенности к развитию заболевания позволяет прогнозировать риск ее развития в течение жизни, а биомаркеры и методы визуализации — обнаружить болезнь на ранней стадии и установить ее локализацию/стадию, своевременно выполнить адекватное лечение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

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

Благодарности. Коллективу единомышленников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Рукопись получена: 02.02.2021. Одобрена к публикации: 04.02.2021. Опубликована online: 08.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [**Pavel O. Rumyantsev**, MD, PhD] адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-7721-634X; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Румянцев П.О. Радиотераностика в эндокринологии и онкоэндокринологии // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 8-12. doi: https://doi.org/10.14341/probl12731

TO CITE THIS ARTICLE:

Rumyantsev PO. Radiotheranostics in endocrinology and oncoendocrinology. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):8-12. doi: https://doi.org/10.14341/probl12731

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, П.Ю. Волчков, А.Ю. Майоров, О.Ю. Реброва, В.О. Барышева, Ю.А. Крупинова*, Е.А. Трошина, Л.К. Дзеранова, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии) получил право реализовать программу развития Научного Центра Мирового Уровня «Национальный Центр Персонализированной медицины эндокринных заболеваний» (НЦПМЭЗ). Задачей НЦПМЭЗ станет не только создание системы персонализированного лечения, но и подготовка новых кадров для медицины.

Фундаментальные исследования, проводимые на базе уже существующих институтов и лабораторий НМИЦ эндокринологии, будут расширены за счет создаваемых *de novo* лабораторий НЦПМЭЗ в соответствии с одобренным проектом. Данная публикация знакомит читателя с наиболее значимыми лабораториями, которые планируется создать в НЦПМЭЗ: лабораторией общей, молекулярной и популяционной генетики, биоинформатики, фармакогеномики, микробиоты, редактирования генома, математических и цифровых технологий, неинвазивных технологий диагностики эндокринопатий, клеточных технологий, искусственного интеллекта и принципиально новой, не имеющей аналогов, лабораторией метаболической визуализации и радиотераностики.

Авторы надеются, что читатели одного из основных журналов для эндокринологов нашей страны примут активное участие в осуществлении планов НМИЦ эндокринологии, поскольку как у молодых, так и у опытных талантливых исследователей появится шанс стать частью команды Центра. Для выполнения амбициозных задач необходимо кардинально изменить мировоззрение врача в стране, разработать новую систему обучения за счет увеличения числа специалистов по медицинской генетике, транскриптомике, биостатистике и биоинформатике, работающих на стыке экспериментальной и клинической эндокринологии, что обеспечит транзит инновационных технологий в клиническую практику.

Созданные лаборатории Научного Центра Мирового Уровня станут местом будничной работы нового поколения врачей, владеющих не только основами клинической работы, но и навыками фундаментальных исследований, что позволит им значительно улучшить методы прогнозирования, диагностики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная медицина; регенеративная медицина; клеточная терапия; генная терапия; эндокринология; генетика; биоинформатика; фармакогеномика; метаболомика; протеомика; клеточные технологии; радиотераностика.

THE PROSPECTS FOR THE CREATION OF THE NATIONAL CENTER FOR PERSONALIZED MEDICINE OF ENDOCRINE DISEASES

© Ivan I. Dedov, Natalya G. Mokrysheva, Marina V. Shestakova, Pavel Y. Volchkov, Aleksandr Y. Mayorov, Olga Yu. Rebrova, Valeriya O. Barysheva, Julia A. Krupinova*, Ekaterina A. Troshina, Larisa K. Dzeranova, Galina A. Melnichenko

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The National Medical Research Center for Endocrinology (NMRCE) received the right to implement the development program of the World-class Research Centre "The National Center for personalized medicine of endocrine diseases" (NMCPMED). The objective of the NMCPMED will be not only the creation of a system of personalized treatment, but also the training of new specialists for medicine.

Fundamental researches, carried out on the basis of the already existing institutes and laboratories of the NMRCE will be expanded by creating new laboratories of the NCPMED created de novo in accordance with the approved project.

This article introduces the reader to the most important laboratories that would be created in NCPMED. These are laboratories of general, molecular and population genetics, bioinformatics, pharmacogenomics, microbiota, genome editing, mathematical and digital technologies, non-invasive technologies for the diagnosis of endocrinopathies, cellular technologies, artificial intelligence and a fundamentally new laboratory of metabolic visualization and radioteranostics.

The authors hope that readers of one of the main journals for endocrinologists in our country will actively participate in the implementation of NMRCE, as both young and experienced talented researchers will have a chance to be a part of the Centre. To realize the ambitious implementation plans for the achievements of the Centre, it is necessary to radically change the worldview of the doctors in our country, to train them in a new way, and to expand the structure of the Center's team by increasing the number of specialists in medical genetics, transcriptomics, biostatistics and bioinformatics, working at the intersection of experimental and clinical endocrinology, and ensuring the transit of innovative technologies into clinical practice.

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 25.01.2021. Accepted: 26.01.2021.

New laboratories of the World-Class Research Center, will become the place of routine work of a new generation of doctors, who possess not only the basics of clinical work, but also the skills of fundamental researches that will allow them to significantly improve the methods of diagnosis and treatment.

KEYWORDS: personalized medicine; regenerative medicine; cell therapy; endocrinology; genetics; bioinformatics; pharmacogenomics; metabolomics; proteomics; cell technologies; radioteranology.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г., №204 *ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — НМИЦ эндокринологии) как учреждение, совмещающее медицинскую, лечебную и научную деятельность с важнейшей педагогической функцией подготовки квалифицированных кадров для здравоохранения, получил право реализовать программу развития Научного Центра Мирового Уровня «Национальный Центр Персонализированной медицины эндокринных заболеваний» (далее — НЦПМЭ),* представив на конкурс уникальное интегративное решение проблемы персонализации диагностики и лечения путем сопоставления геномных данных с метаболомными и гормональными параметрами в группах «природных моделей» первичных и вторичных нарушений в одной из основных интегративных систем организма — эндокринной системе. Задачей НЦПМЭ станет не только создание платформы для персонализированного лечения, но и подготовка новых кадров для медицины.

Уникальный клинический 100-летний опыт НМИЦ эндокринологии обеспечил воспроизводимую систему обучения врачей технологиям диагностики различных эндокринопатий, от социально значимых (сахарный диабет (СД) в его различных формах с многообразными осложнениями и без них) до редчайших орфанных заболеваний. НМИЦ эндокринологии — многопрофильный исследовательский медицинский центр, не имеющий аналогов в мире, состоящий из семи институтов: диабета, клинической эндокринологии, детской эндокринологии, репродуктивной медицины, онкоэндокринологии, Института высшего и дополнительного профессионального образования, а также Института персонализированной медицины с межинститутскими лабораторными подразделениями. Основное внимание в научной и лечебной работе НМИЦ эндокринологии уделяется проблемам СД и его осложнениям, аутоиммунным и орфанным заболеваниям, опухолевым и гиперпластическим процессам эндокринных органов.

Особое значение имеет тот факт, что президент НМИЦ эндокринологии, академик РАН Иван Иванович Дедов, является основоположником персонализированного лечения эндокринопатий в России, за что был удостоен Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий за 2017 г. Фундаментальные исследования, проводимые на базе существующих институтов и лабораторий, будут расширены за счет создаваемых *de novo* лабораторий НЦПМЭ в соответствии с одобренным проектом. В настоящее время Институт Персонализированной медицины включает отделение патоморфологии со службой биобанкинга и криоконсервации, лабораторию генетики, лабораторию метаболомики и клеточных технологий.

Наиболее значимыми планируемыми новыми лабораториями являются лаборатории общей, молекулярной и популяционной генетики, биоинформатики, фармакогеномики, микробиоты, редактирования генома, математических, цифровых и инвазивных технологий диагностики эндокринопатий, клеточных технологий, искусственного интеллекта и принципиально новой, не имеющей аналогов лаборатории метаболической визуализации и радиотераностики.

Очень важно, чтобы читатели одного из основных журналов для эндокринологов нашей страны как можно раньше узнали о планах создаваемого Центра и приняли активное участие в их осуществлении, поскольку как у молодых, так и у опытных талантливых исследователей появится шанс стать частью команды Научного Центра Мирового Уровня.

Для представления масштабов дальнейшего развития персонализированной терапии эндокринопатий мы приводим краткую характеристику каждой из планируемых в НЦПМЭ лабораторий, охватывающих самые перспективные направления.

1. В лаборатории общей молекулярной и популяционной генетики будут продолжаться новаторские исследования в области популяционной генетики СД 1 типа и диабета MODY, врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) и других эндокринопатий, в которых региональная гетерогенность распределения мутаций является основанием для селективных скринингов и позволяет воздействовать на образ жизни и планирование семьи с носителями известных герминальных мутаций, а также осуществлять поиск редких мутаций, накапливающихся в связи с «эффектом основателя». Не менее важными представляются исследования генетики синдромов множественных эндокринных неоплазий и нейроэндокринных новообразований, синдромов изолированных опухолей гипофиза, дайсеропатий (опухолей с мутацией в гене *DICER*), синдрома Карни и Мак Кьюна–Олбрайта, при котором преждевременное половое развитие у детей сочетается с опухолями эндокринной и других систем. Генетически детерминированные опухоли различной локализации создают серьезнейшую проблему ранней диагностики и лечения, которая может быть разрешена только с помощью новейших технологий геномной и метаболомной персонализации в сопоставлении с клинической картиной. Создание биобанка тканей, крови и библиотек (ДНК/РНК) позволит на основе уникального материала обеспечивать адресный скрининг ближайших родственников пробанда с подбором превентивного лечения, комбинирующего свойства таргетных препаратов со сродством к выявляемым в ткани опухоли рецепторам с радиоизотопной меткой. Устанавливая носительство онкогенных и иных наследуемых мутаций и исключая из циклов репродукции эмбрионы с наследственными патологиями, можно прервать цепочку передачи данных мутаций с использованием современных технологий и обеспечить рождение здоровых детей.

Более сложная задача установления роли геномных полиморфизмов в развитии таких распространенных эндокринопатий как синдрома поликистозных яичников, ожирения, СД 2 типа также может найти свое решение при использовании методов полногеномного анализа, что станет реальным прорывом в выборе таргетной терапии данных заболеваний.

2. В лаборатории клеточных технологий будут продолжаться передовые исследования в области регенеративной медицины и плюрипотентных стволовых клеток человека (эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPS-клетки)). В отличие от общемирового уровня, в России работы по данному направлению ведутся лишь в нескольких лабораториях. При этом исследования по изучению фундаментальных механизмов развития эндокринопатий и разработке способов персонализированной генной и клеточной терапии как наиболее распространенных, так и орфанных эндокринных заболеваний, проводимые на базе лаборатории, уникальны для нашей страны. Уже сейчас рутинно используются современные методы получения и валидации пациент-специфичных iPS-клеток, методы генной инженерии для редактирования мутаций пациентов и получения аутологичных клеток с пониженной иммуногенностью, разрабатываются протоколы дифференцировки iPS-клеток в эндокринные гормонпродуцирующие клетки (бета-клетки поджелудочной железы, паратиреоидные клетки околощитовидных желез) для моделирования заболеваний пациентов *in vitro* и создания клеточных продуктов для персонализированной терапии СД, множественных эндокринных неоплазий, первичного гиперпаратиреоза, гипопаратиреоза и других эндокринопатий. В настоящее время на базе лаборатории создан и продолжает пополняться уникальный биобанк плюрипотентных персонализированных клеток пациентов с различными наследственными эндокринопатиями. В распоряжении лаборатории имеется новейшее оборудование для реализации исследований мирового уровня. Ввиду имеющихся у коллектива и Центра опыта и задела, а также принимая во внимание малочисленность отечественных разработок в области регенеративной медицины мирового уровня, основной задачей лаборатории в рамках реализации программы НЦПМЭЗ является трансляция новейших достижений фундаментальной мировой науки и разработок в области регенеративной медицины и клеточных технологий в практическую эндокринологию в России.

3. Лаборатория биоинформатики — новая для НМИЦ эндокринологии лаборатория, которая должна обеспечить индивидуальное прогнозирование течения болезни с помощью анализа геномных и метаболомных данных, в том числе в сопоставлении с данными по транскриптомным миРНК и эпигеномным маркерам, исследованным в тканях и в крови. Принципиально новые генетические исследования (NGS, SCS), эпигеномные и транскриптомные маркеры протеомики и метаболомики, биобанкирование операционного материала и биожидкостей в сочетании с богатым клиническим материалом и современными математическими подходами к их анализу позволят значительно продвинуться в разработке персонализированных подходов к ведению больных.

4. Лаборатория микробиоты необходима для изучения комплексной экосистемы симбиоза микроорганизмов человека, адаптированной к конкретным органам и системам тела. Около двух третей комменсальной микробиоты представлено в кишечнике, и это, по сути, максимальное представительство внешней среды в организме человека, активно взаимодействующее с организмом хозяина путем реализации многих метаболических функций, в первую очередь обмена липидов и глюкозы, продукции витаминов и энергии, регуляции насыщения. Помимо метаболического воздействия, кишечная микробиота провоцирует эпигенетические изменения ключевых генов, которые модулируют начало и прогрессирование заболеваний. К этим патологиям относятся онкологические, аутоиммунные и метаболические заболевания, такие как ожирение и СД 2 типа. В связи с растущей распространенностью метаболических нарушений в последние годы внимание исследователей сосредоточено на выяснении связи между эпигенетическими механизмами, микробным составом кишечника и их роли в индукции этих заболеваний. Понимание механизмов может изменить стратегию профилактики целого ряда заболеваний или их осложнений, а модификация состава микробиоты — стать основой лечения. Исследование микробиома при первичном экзогенном и синдромальном ожирении методом метагеномного ДНК-секвенирования позволяет получить новые сведения о механизмах нарушения микробиомного состава и путях его коррекции. Вариации в композитном составе микробиоты описаны при аутоиммунных заболеваниях кишечника, СД 1 типа и даже аутоиммунных тиреопатиях.

Гипотетически микробиота может играть антиканцерогенную и противовоспалительную роль, а дисбаланс соотношения различных частей микробиомной системы, возникший под влиянием пищи, антибактериального лечения (столь частого при осложняющихся инфицированием эндокринопатиях — гиперкортицизме, диабетической стопе), оперативных вмешательств, в том числе бариатрических, в свою очередь, изменяет эффективность действия инсулина. Изучение возможной индукции ремиссии метаболических заболеваний путем модифицирования кишечной микробиоты также станет предметом исследований данной лаборатории.

Планируемое создание биобанка микробиоты человека при различных обменных и аутоиммунных эндокринопатиях в сопоставлении с клиническими и генетическими параметрами заболеваний может стать уникальным источником информации о ранее малоизученном компоненте адаптации организма к болезни и ключом к новым способам лечения.

5. Новые перспективы откроет **Лаборатория редактирования генома.** Редактирование генома как вид генной инженерии, при котором может быть проведено направленное изменение (включение, удаление или замена) целевых фрагментов последовательности ДНК в геноме организма с использованием специфических генетических конструкций и белков-эндонуклеаз, или «молекулярных ножниц», в частности, на основе системы CRISPR/Cas9, представляется чрезвычайно перспективным методом для разработки терапии ряда моногенных тяжелых эндокринных заболеваний, в первую очередь ВДКН и адренолейкодистрофии (с вариантом надпочечниковой недостаточности). В настоящее время

концепция редактирования генома как инновационного направления, реализуемого с применением метода высокопроизводительного ДНК-секвенирования, нередко рассматривается как путь необходимого прямого генетического манипулирования практически во всех клетках организма *in vivo*.

В рамках работы лаборатории планируется совместное выполнение исследований, в первую очередь с лабораторией клеточных технологий, а также проведение экспериментальных разработок *in vivo* на модели дефицита 21 гидроксилазы (*CYP21*) по возможности редактирования генома при ВДКН.

6. В создаваемой **Лаборатории иммунологии и аутоиммунных заболеваний** исследование маркеров иммунного ответа и воспаления, дополненное интегративной оценкой с помощью математических моделей нейронных сетей взаимосвязи иммуновоспалительных, гормональных и метаболических нарушений в патогенезе эндокринных заболеваний на клеточном и молекулярном уровнях, позволит впервые реально объединить данные по двум основным интегративным системам, разработать и валидировать новые иммунологические, иммуногенетические и молекулярно-биологические методы персонализации ранней диагностики, прогнозирования течения и эффективности терапии заболеваний органов эндокринной системы. Основным направлением научно-практической деятельности лаборатории, в рамках реализации концепции трансляционной и персонифицированной медицины, будет являться разработка новых моно- и мультиплексных методов анализа иммунологических маркеров эндокринопатий.

Заболевания эндокринной системы, в развитии которых важную роль играют нарушения иммунного ответа (СД, тиреопатии, аутоиммунные полигландулярные синдромы, надпочечниковая недостаточность, офтальмопатия, нейроэндокринные опухоли, некоторые формы гипогонадизма и др.), относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека.

Объединение исследований в области иммунологии и эндокринологии — одна из самых заманчивых и перспективных идей, базирующаяся на твердом фундаменте уже имеющихся в НМИЦ эндокринологии наработок по получению рекомбинантных аутоантигенов щитовидной железы и выявлению иммуногенных эпитопов, созданию панели антител для диагностики латентных форм надпочечниковой недостаточности, посвященная еще одному гигантскому пласту эндокринологии на стыке с иммунологией: аутоиммунным эндокринным заболеваниям, спектр которых колеблется от распространенных (аутоиммунные поражения щитовидной железы имеют минимум 15% населения) до сравнительно редких, но крайне опасных полигландулярных синдромов (последовательно поражающих ряд эндокринных желез, а также неэндокринные органы). Новым направлением является прогнозирование и профилактика аутоиммунных поражений желез внутренней секреции при лечении так называемыми ингибиторами контрольных точек иммунного ответа различных злокачественных новообразований.

В настоящее время необходимо создание многокомпонентной системы прогнозирования иммунных (как моно-, так и полигенных) расстройств в ядерных семьях и популяции в целом, их предотвращения, раннего выявления и эффективной коррекции. В последнее десятилетие для определения биомаркеров эндокринных заболеваний применяют высокотехнологичные автоматизированные аналитические системы с использованием как «классических» моноплексных методов иммунного анализа (непрямая реакция иммунофлуоресценции, иммуноферментный анализ, иммуноблот, иммунонефелометрия, хемилюминесцентный иммунный анализ, радиоиммуноанализ), так и мультиплексных диагностических методов на основе ДНК-, РНК-, белковых и клеточных микрочипов, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии.

Разработанные в НМИЦ эндокринологии системы раннего выявления аутоиммунных поражений и диагностические панели для мультиплексного анализа на основе биочипа позволяют одновременно определять антитела к различным органам и тканям в одном биологическом образце. Эксклюзивные медицинские технологии биочипирования лиц с любой аутоиммунной патологией для поиска предрасположенности к другим аутоиммунным поражениям обеспечивают персонализированный клинико-иммунологический мониторинг и прогнозирование риска развития заболевания.

7. Лаборатория интеллектуальных математических технологий персонализации диагностики и прогнозирования.

Задачей лаборатории станет разработка персонализированных подходов к ведению пациентов с эндокринопатиями путем анализа больших объемов данных, имеющихся и планируемых к получению в НМИЦ эндокринологии, современными методами искусственного интеллекта. Ежегодно в центре лечение и/или диагностические процедуры получают более 150 тыс. больных из РФ и стран ближнего и дальнего зарубежья. Современные форматы электронного хранения клинических, лабораторных и инструментальных, в том числе визуализационных, данных лиц с верифицированными на современном уровне диагнозами и 10–20-летним мониторингом исходов заболеваний, объединенные с технологиями обработки больших данных («big data») и методами искусственного интеллекта, в том числе искусственными нейронными сетями высокой мощности (построенными на основе многослойных персептронов) и других современных методов машинного обучения, обеспечивают выявление комплексов прогностических маркеров течения заболевания, создание высокоточных прогностических моделей и подбор, как ключа к замку, программ персонализированного лечения и реабилитации.

8. Важное место займет **Лаборатория неинвазивных технологий диагностики эндокринопатий, клэмп-технологий и фармакокинетики.** Эндокринология как клиническая дисциплина базируется на исследовании показателей гормонального статуса в базальных условиях и в условиях функциональных проб, при этом имеется тесная связь между нагрузочными неинвазивными тестами, клэмп-технологиями и технологиями изучения всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ. Клэмп-технологии, в первую очередь гиперинсулинемический эугликемический клэмп, внедрены в практику НМИЦ эндокринологии с начала 1990-х гг. и стали основой современных технологий изучения биоэквивалентности препаратов инсулина. Широкое использование

клэмп-технологий с другими молекулами (в первую очередь, кальцием) и лекарственными препаратами позволит расширить наши представления о роли рецепторов в фармакокинетике лекарственных веществ. Кроме того, планируется расширение спектра субстратов для оценки метаболитов лекарств и гормонов как за счет уже привычных биологических субстратов (слюна, моча), так и за счет новых — выдыхаемый воздух, волосы.

9. Лаборатория фармакогеномики станет новым подразделением в НМИЦ эндокринологии. Одним из важных направлений исследований в рамках технологий персонализированной медицины является изучение влияния генома на индивидуальную переносимость и эффективность различных лекарственных препаратов. Основная задача фармакогеномики — изучение аллельных вариантов генов, определяющих особенности индивидуальных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма с целью оптимизации стратегии лекарственной терапии.

Роль генетических факторов в индивидуальной реакции на терапию становится все более очевидной в последние годы, однако оценить терапевтический эффект лекарственного препарата в зависимости от индивидуальных генетических особенностей в ряде случаев довольно трудно.

Результаты полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) позволили идентифицировать однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), ассоциированные с особенностями метаболизма и эффективности ряда препаратов. Фармакогенетические особенности известны для различных антидиабетических препаратов. При приеме метформина полиморфизм генов *SLC22A1, PPARA, AMHR2, KCNJ11, SLC47A1, CAPN10* и др. может повышать/снижать эффективность терапии, полиморфизм гена *SLC22A1* прогнозирует развитие желудочно-кишечных нежелательных лекарственных реакций (НЛР), *SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3* и др. меняют фармакокинетику. У производных сульфонилмочевины полиморфизм генов *KCNJ11, CYP2C9, TCF7L2, ABCC8* и др. изменяет эффективность, *SCNN1B, G6PD* — повышает вероятность НЛР. При приеме глинидов полиморфизм *SLCO1B1, IGF2BP2, KCNJ11, PAX4*, *KCNQ1* и др. влияет на эффективность, а *SLCO1B1*, *NR1I2, CYP2C8, NEUROD1* и др. меняет фармакокинетические параметры. Эффективность ингибиторов дипептидилпептидазы-4 зависит от полиморфизмов генов *GLP1R*, *CDKAL1*, а лираглутида — от полиморфизма *GLP1R*. При лечении тиреотоксикоза носители 1 или 2 копий аллеля HLA-B имеют повышенный риск развития агранулоцитоза при приеме тиамазола, но не пропилтиоурацила, а при остеопорозе полиморфизм генов *FDPS, VDR, MVK*, *FDPS* меняет эффективность терапии бисфосфонатами, в то время как носительство полиморфизма гена *CYP2C8* — предиктор риска остеонекроза челюсти на этом лечении. Как показали уже проведенные работы НМИЦ эндокринологии, эффективность лечения ожирения сибутрамином зависит от полиморфизма гена *GNB3*.

С помощью фармакогеномики может быть не только проведена персонализация лечения основного заболевания, но и предсказана эффективность либо вероятность развития осложнений при проведении терапии сопутствующих заболеваний, например, при приеме статинов, клопидогрела, ингибиторов протонной помпы и др.

Дальнейшее развитие и внедрение фармакогенетического тестирования в практику позволит разработать оптимальную индивидуальную стратегию лечения, подобрать наиболее эффективный препарат, режим дозирования, что снизит риск развития НЛР, повысит эффективность лечения и снизит стоимость проводимой терапии. Снижение риска развития НЛР и индивидуальный подход к терапии повысят комплаентность пациентов.

10. Лаборатория эмбриологии и сравнительной эндокринологии напрямую связана с работой отделения вспомогательных репродуктивных технологий, и на первых этапах планируется изучение особенностей сперматогенеза при ассоциированных с эндокринопатиями формах мужского бесплодия, обеспечение внутриматочной инсеминации и протоколов *in vitro* фертилизации (IVF) у лиц с эндокринопатиями, в том числе моногенными, криоконсервация спермы, работа с эмбрионами, оценка их морфологии, подбор оптимальных культуральных сред, научные исследования в области изоляции ооцитов и их идентификации, созревания и качества зигот; переноса эмбрионов, криоконсервации, совершенствование технологий микроманипуляций с гаметами или эмбрионами, включая интрацитоплазматические инъекции сперматозоидов, хетчинг и биопсию эмбриона.

11. Лаборатория молекулярной онкоэндокринологии станет важнейшим отделом НЦПМЭЗ, позволяющим выявлять генетические предикторы агрессивного поведения различных опухолей, от распространенных опухолей щитовидной железы, в том числе фолликулярных неоплазий с неопределенным злокачественным потенциалом (мутации *BRAF, TERT, RET/PTC, RAS, PIK3CA, PAX8/PPARG, EGFR, CTNNB1, TP53*), до симпато-адреналовых опухолей — феохромоцитом/параганглиом (*SDH, VHL, RET, NF1*, *MAX, TMEM12*) или синдромов множественных эндокринных опухолей 1 типа (*MEN1*) и 2 типа (*RET*). Ярким примером реализации принципов персонализированной медицины на основе генетических предикторов является выбор времени профилактической тиреоидэктомии (полного удаления щитовидной железы) у детей из семей с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2 типа в зависимости от выявленной мутации (максимальный риск при мутации в кодоне M918, тиреоидэктомия выполняется в первые годы или даже первые месяцы жизни, высокий — при мутации в кодонах C634 и A883, умеренный — при мутациях в других кодонах, когда возможно наблюдение за гормональными маркерами, начиная с 5 лет, а проведение тиреоидэктомии, в случае выявления повышенного уровня кальцитонина, проводится в юности или у взрослых). Агрессивные аденомы гипофиза, рак околощитовидных желез требуют принципиально новых подходов лечения и диагностики, предикторы развития которых должны выявляться самыми передовыми методами.

12. Центр имеет собственные наработки в области радионуклидной диагностики и терапии, а также эксклюзивные разрешения на работу с радиофармпрепаратами для молекулярной визуализации и терапии — тераностиками. В 2019 г. получены санитарное эпидемиологическое заключение Роспотребнадзора и лицензия Ростех-

надзора на эксплуатацию источников ^{177}Lu, ^{223}Ra и ^{225}Ac, обладающих терапевтической способностью.

Создание **Лаборатории метаболической визуализации и радиотераностики** обусловлено необходимостью развития в нашей стране радионуклидных методов диагностики и лечения эндокринопатий. Совмещение терапевтической и диагностической функций (тераностика = терапия + диагностика) расширяет спектр имеющихся и позволяет разрабатывать новые радиофармацевтические лекарственные препараты (на основе метаболитов, пептидов, антигенов и антител) для диагностики и лечения патологических процессов. Радиотераностика объединяет радионуклидную диагностику (молекулярную визуализацию), дозиметрическое моделирование и радионуклидную терапию. Если вырабатывающая гормоны ткань имеет известную молекулярную мишень (как правило, мембранный белок-рецептор), то использование меток превращает одну и ту же молекулу, специфически накапливающуюся внутри или на поверхности патологических клеток-мишеней, и в средство ранней диагностики, и в таргетный терапевтический препарат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для реализации амбициозных планов Научного Центра Мирового Уровня и активного внедрения его возможностей и разработок в научный и лечебный процессы необходимо кардинально изменить мировоззрение врача в стране, разработать новую систему обучения за счет увеличения числа специалистов по медицинской генетике, транскриптомике, биостатистике и биоинформатике, работающих на стыке экспериментальной и клинической эндокринологии, что обеспечит транзит инновационных технологий и алгоритмов в клиническую практику. В настоящее время на базе Института высшего и дополнительного профессионального образования НМИЦ эндокринологии создана новая кафедра Персонализированной и трансляционной медицины.

Запланированные лаборатории Научного Центра Мирового Уровня станут местом будничной работы нового поколения врачей, владеющих не только основами клинической работы, но и навыками фундаментальных исследований, что позволит им значительно улучшить методы диагностики и лечения, а также обеспечит переход от унифицированной к персонализированной медицине. Все полученные научные и практические достижения НМИЦ эндокринологии как в прошлом, настоящем, так и в будущем вкупе будут направлены на непрерывное повышение качества, безопасности и эффективности новейших методов лечения для помощи каждому больному.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-899).

Рукопись получена: 25.01.2021. Одобрена к публикации: 26.01.2021. Опубликована online: 10.02.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Крупинова Юлия Александровна** [**Julia A. Krupinova**, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7963-5022; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8175-7886; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru
Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru
Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid. org/0000-0002-5057-127X; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com
Волчков Павел Юрьевич, к.б.н. [Pavel Y. Volchkov, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9794-6297; e-mail: volchkov.pavel@endocrincentr.ru
Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Aleksandr Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5825-3287; e-mail: education@endocrincentr.ru
Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6733-0958; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com
Барышева Валерия Олеговна, к.м.н. [Valeriya O. Barysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7762-7854; eLibrary SPIN: 9620-1989; e-mail: valeriya.bar@mail.ru
Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000- 0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru
Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0327-4619; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 8615-0038; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5634-7877; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Волчков П.Ю., Майоров А.Ю., Реброва О.Ю., Барышева В.О., Крупинова Ю.А., Трошина Е.А., Дзеранова Л.К., Мельниченко Г.А. Перспективы создания Национального центра персонализированной медицины эндокринных заболеваний // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 13-19. doi: https://doi.org/10.14341/probl12730

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, Volchkov PY, Majorov AY, Rebrova OY, Barysheva VO, Krupinova JA, Rumyancev PO, Troshina EA, Dzeranova LK, Mel'nichenko GA. The prospects for the creation of the National Center for Personalized Medicine of Endocrine Diseases. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):13-19. doi: https://doi.org/10.14341/probl12730

СЕЛЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С АССОЦИИРОВАННЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КАК МЕТОД РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

© М.Б. Анциферов[1], В.С. Пронин[2]*, Т.М. Алексеева[1], О.А. Ионова[1], Е.Ю. Мартынова[3], Ю.Е. Потешкин[4], Н.А. Чуброва[5], К.Ю. Жеребчикова[5]

[1]Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
[2]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
[3]ООО «Актуальная медицина», Москва, Россия
[4]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И Пирогова, Москва, Россия
[5]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Акромегалия является полиорганным инвалидизирующим заболеванием, эффективность лечения которого напрямую зависит от своевременной диагностики. Скрытое течение и запоздалый диагноз повышают экспозицию патологической гиперсекреции гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора-1, способствуя развитию в организме необратимых системных и метаболических изменений, негативно влияющих на выживаемость.

ЦЕЛЬ. Клиническая оценка диагностического комплексного подхода с использованием селективного скрининга для выявления случаев акромегалии у пациентов с сочетанными соматическими заболеваниями.

МЕТОДЫ. Алгоритм диагностического поиска включал двухэтапное анкетирование, экспертную оценку клинического статуса, проведение лабораторного и инструментального обследований. Стационарное обследование включало использование дополнительных лабораторно-инструментальных методов и экспертную оценку полученных результатов с заполнением анкеты врача. При наборе более 18 баллов проводили более специфическое обследование: двукратное определение уровня инсулиноподобного ростового фактора-1, оральный глюкозотолерантный тест с определением величины надира гормона роста, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Диагноз «акромегалия» ставили на основании анкетных данных, экспертной оценки клинического статуса, результатов лабораторного и инструментального обследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенное по балльной системе анкетирование 1249 больных, имевших сочетанные системные и обменные нарушения, позволило заподозрить акромегалию у 367 пациентов (29,4%). Им было предложено дальнейшее обследование. Большинство из них ранее наблюдались у специалистов по поводу сахарного диабета (79,3%) или патологии щитовидной железы (10%). В результате стационарного обследования 329 пациентов у 35 (10,6%) больных было отмечено повышение в крови уровня инсулиноподобного ростового фактора-1. У 19 больных стойкое повышение его уровня сочеталось с отсутствием подавления гормона роста менее 0,4 нг/мл на фоне нагрузки глюкозой. При проведении МРТ у 9 больных была выявлена аденома гипофиза (у 2 — микроаденома и у 7 — макроаденома).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате проведенного исследования 1249 пациентов (средний возраст 58±13 лет) с наличием сопутствующих заболеваний обнаружено 9 впервые выявленных больных акромегалией, которым было назначено адекватное лечение. Внедрение технологии селективного скрининга в практику работы эндокринолога позволит повысить эффективность диагностического поиска больных акромегалией, оценить распространенность заболевания в России и потребность в специализированной медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; диагностика; селективный скрининг.

SELECTIVE SCREENING OF PATIENTS WITH ASSOCIATED SOMATIC DISEASES AS A METHOD OF EARLY DETECTION OF ACROMEGALY

© Mikhail B. Antsiferov[1], Vyacheslav S. Pronin[2]*, Tatyana M. Alekseeva[1], Olga A. Ionova[1], Evgeniya Y. Martynova[3], Yuriy E. Poteshkin[4], Natalya A. Chubrova[5], Kristina Y. Zherebchikova[5]

[1]Endocrinological dispensary of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[2]Russian medical Academy of continuing professional education, Moscow, Russia
[3]LLC «Relevant medicine», Moscow, Russia
[4]Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia
[5]Moscow state medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 01.12.2020. Accepted: 01.01.2021.

BACKGRAUND: Acromegaly is a multi-organ disabling disease, the effectiveness of treatment of which directly depends on timely diagnosis. Latent course and delayed diagnosis increase the exposure of pathological hypersecretion of growth hormone and insulin-like growth factor-1, contributing to the development of irreversible systemic and metabolic changes in the body that negatively affect survival.

AIMS: The aim of the study was to clinically test a comprehensive diagnostic approach using selective screening to detect cases of acromegaly in patients with combined somatic diseases.

MATERIALS AND METHODS: The diagnostic search algorithm included a 2-stage questionnaire, expert assessment of the clinical status, laboratory and instrumental examination. The inpatient examination included the use of additional laboratory and instrumental methods and expert evaluation of the results obtained by filling out a doctor's questionnaire. When the score was higher than 18 points, a more specific examination was performed: double determination of the insulin-like growth factor-1 level, oral glucose tolerance test with determination of the nadir of growth hormone value, and MRI of the brain with contrast enhancement. The diagnosis of acromegaly was made on the basis of personal data, expert assessment of the clinical status, results of laboratory and instrumental examinations.

RESULTS: A survey of 1249 patients with combined systemic and metabolic disorders conducted using the point system allowed us to suspect acromegaly in 367 patients (29.4%), who were offered further examination. The majority of patients were previously seen by specialists for diabetes mellitus (79.3%) or thyroid pathology (10%). In the result of inpatient examination of 329 patients, 35 (10.6%) patients showed an increase in the blood level of IGF-I. In 19 patients, a persistent increase in the level of IGF-I was combined with the absence of GH suppression of less than 0.4 ng/ml against the background of glucose load. During MRI in 9 patients, pituitary adenoma was detected (in 2 — microadenoma and 7 — macroadenoma).

CONCLUSIONS: As a result of the study, among the group of 1249 patients (mean age 58±13 years) with the presence of concomitant diseases, 9 newly identified patients with acromegaly were found who were prescribed adequate treatment. The introduction of selective screening technology into the practice of an endocrinologist will improve the effectiveness of diagnostic search for patients with acromegaly, more accurately assess the prevalence of the disease in Russia and the need for specialized medical care.

KEYWORDS: acromegaly; diagnostics; selective screening.

ОБОСНОВАНИЕ

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, неуклонно приводящее к снижению качества и продолжительности жизни пациентов, что является следствием совокупных негативных воздействий избыточной концентрации гормона роста (ГР) на организм человека. При отсутствии адекватного лечения летальность больных акромегалией в 2–4 раза превышает средний показатель в популяции. К независимым предикторам преждевременной смерти относят онкологические заболевания, кардиоваскулярные нарушения, артериальную гипертензию, сахарный диабет, большую продолжительность активной стадии [1–5].

С учетом множественности клинико-патоморфологических вариантов течения акромегалии следует отметить, что внешние соматические проявления заболевания, как правило, являются не только отсроченными, но и не всегда ярко выраженными. По мнению J.W. Hong и соавт., только 35% пациентов имеют характерные изменения лицевого скелета, увеличение размеров мягких тканей, кистей, стоп [6]. Чаще врачам приходится сталкиваться с мягкой формой акромегалии (микромегалией), которая наблюдается при дифференцированных соматотропиномах, состоящих из густо гранулированных клеток. Опухоль отличается медленным интраселлярным ростом без признаков инвазии и наклонности к рецидивированию. Данная форма отличается поздним дебютом, умеренной гормональной и пролиферативной активностью и незначительными орофациальными и акральными изменениями. В ретроспективном исследовании L.B. Butz и соавт. выявили, что у 47% больных акромегалией отмечался близкий к нормальному уровень ГР при достоверном повышении концентрации инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) и наличии соматотропиномы [7]. Скрытый характер течения болезни и запоздалая диагностика способствуют развитию у больных полиорганных, обменных и психосоматических нарушений, проявляющихся многообразием клинической симптоматики, затрудняющим своевременную диагностику. Недостаток клинических знаний об акромегалии и отсутствие системы квалифицированного диагностического поиска влияют на существенное увеличение срока от первых проявлений заболевания до его выявления (timelag). Согласно эпидемиологическим данным, у 54% больных timelag составляет более 10 лет, а у 37% больных — более 15 лет, что значительно ухудшает прогноз заболевания, который обратно коррелирует с паспортным возрастом пациентов, длительностью активной стадии заболевания и уровнем ГР [8–11].

Помимо скелетных изменений и масс-эффекта, наиболее распространены такие клинические проявления акромегалии, как артериальная гипертензия; кардиомиопатия, проявляющаяся концентрической гипертрофией миокарда с развитием диастолической дисфункции, клапанной недостаточности и кардиальной несостоятельности; респираторная недостаточность, обусловленная обструктивной формой апноэ во сне, эмфиземой легких и пневмосклерозом; узловой (смешанный) зоб; полипоз и дивертикулез кишечника. Ведущая проблема при акромегалии — нарушение углеводного обмена, распространенность которого в старшей возрастной группе

достигает 50–60%. Превалирование сахарного диабета, узлового зоба, артериальной гипертензии, кардиомиопатии коррелирует с длительностью активной стадии акромегалии [12–16]. По данным F. Golkowski и соавт., уже через 3 года после дебюта акромегалии выявляется одно из вышеперечисленных осложнений [17].

Кроме того, пациенты с акромегалией имеют в 3,4 раза больший риск развития злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией. Доказана высокая заболеваемость колоректальным раком, раком молочной и щитовидной желез. Нередко у больных наблюдаются первично-множественные опухоли различных тканей. При этом отмечено, что наибольшее число экстрагипофизарных неоплазий при акромегалии наблюдается на фоне симптоматического сахарного диабета, основные патогенетические звенья которого (гиперинсулинемия и инсулинорезистентность) повышают показатели онкологической смертности [18–21].

Таким образом, кумулятивное патологическое воздействие автономной гиперпродукции ГР на организм приводит к развитию множественных морфофункциональных изменений, способствующих ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных акромегалией. Из этого следует, что ранняя диагностика и адекватное лечение заболевания, тщательный мониторинг возможных осложнений играют важнейшую роль в оптимальном ведении таких пациентов и повышении их выживаемости [22–24].

Согласно сведениям международных регистров, распространенность акромегалии по обращаемости колеблется в разных странах от 28 до 137 случаев на 1 млн населения и зависит от возраста дебюта, экологических условий проживания, информированности врачей общей практики и качества диспансерного обследования. В Российском регистре в 2020 г. числятся 4114 больных акромегалией, что соответствует средней распространенности 35,6 случая на 1 млн населения (табл. 1) [25–33].

Таблица 1. Распространенность акромегалии, по данным различных национальных регистров

Страны	Количество случаев обращения (на 1 млн населения)
Бельгия	21–125
Болгария	48
Бразилия	50
Великобритания	86
Германия	70
Испания	16–76
Италия	26–210
Польша	79
Португалия	12,8
Россия	31,5
США	78–182
Узбекистан	14
Финляндия	120
Франция	40–130

В среднем дебют заболевания приходится на IV–V декады жизни, когда, с одной стороны, в клетках накапливается патогенный пул спонтанных и наведенных мутаций, а с другой — в организме начинают преобладать инволюционные изменения, приводящие к развитию полиорганных дистрофических и неопластических процессов. Дополнительный вклад в этиопатогенез акромегалии привносят плохие экологические условия проживания. Так, по результатам исследования S. Cannavo и соавт., распространенность акромегалии в экологически чистых и промышленно загрязненных районах Италии составила 26 и 210 пациентов на 1 млн населения соответственно, что подтверждает мутагенное участие неблагоприятных факторов внешней среды [34, 35].

Показатели заболеваемости и распространенности акромегалии существенно повышаются с возрастом. По данным T. Burton и соавт., в США заболеваемость акромегалией в среднем составляет 11 новых случаев в год на 1 млн населения. При этом в возрастной группе до 17 лет этот показатель составил 3–8 случаев на 1 млн, тогда как у лиц старше 65 лет заболеваемость увеличилась до 9–18 случаев на 1 млн населения. Аналогичная тенденция сохраняется при оценке распространенности данной патологии: при среднем показателе, равном 78 случаев на 1 млн населения, в группах лиц до 17 лет и старше 65 лет распространенность акромегалии составила 29–37 и 148–182 случаев на 1 млн населения соответственно [36].

Вместе с тем хотелось бы отметить: регистрация пациентов по обращаемости не соответствует реальной эпидемиологической ситуации в регионе, что обусловлено, на наш взгляд, несколькими причинами. Во-первых, в связи с отсутствием эффективного диспансерного контроля лишь малая часть пациентов обращаются в лечебные учреждения. Во-вторых, информированность врачей других специальностей относительно клинических симптомов акромегалии не всегда находится на должном уровне. И в-третьих, не везде используются высокочувствительные методы диагностики заболевания. Значительный прогресс в выявлении данной патологии связан с внедрением в клиническую практику методов определения ИРФ-1, повышенное содержание которого в крови является приоритетным при постановке диагноза [37].

В работе T.J. Reid и соавт. отмечается, что за последние 25 лет оперативность выявления акромегалии не претерпела существенных изменений. У большинства пациентов диагноз ставится на поздней стадии заболевания с заведомо ограниченным терапевтическим маневром и негативным прогнозом [38]. Запоздалая диагностика изначально ухудшает состояние здоровья пациентов, поскольку к моменту своего выявления болезнь, как правило, уже прошла в своем патологическом развитии «точку невозврата», резко ограничивая возможности ее курации. В связи с этим при выявлении заболевания врачам приходится бороться не только с его первопричиной, но и с множественными системными и обменными осложнениями, число которых неотвратимо повышается по мере увеличения латентного периода течения. Нельзя не затронуть и фармакоэкономические аспекты, поскольку стоимость лечения осложнений намного превышает затраты на курацию основного заболевания [39].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что качество и продолжительность жизни больных акромегалией в немалой степени зависят от своевременной постановки диагноза. Возникла парадоксальная ситуация, когда современные методы лечения, обеспечивающие пациентам полноценную и плодотворную жизнь, не могут быть в полной мере использованы из-за низкой эффективности диагностических служб. Для многих нераспознанных больных вопрос о времени получения доступа к адекватному лечению стал жизненно важным. Существующая актуальная проблема своевременной диагностики акромегалии инициировала разработку программ активного массового или селективного популяционного скрининга, характерные особенности которых и первые результаты представлены ниже.

Массовый скрининг для выявления больных акромегалией включает следующие программы:

- внедрение опросных листов для пациентов амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений [40];
- использование компьютерных программ, 3D-цефалометрии для определения краниофациальных диспропорций в развитии мягких тканей и лицевого скелета [41–44];
- определение особенностей голосового звучания [45];
- тотальное определение уровня ИРФ-1 в случайной когорте (DETECT study) [46].

Селективный скрининг направлен на выявление акромегалии среди больных с характерными сочетанными заболеваниями:

- сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе [47];
- артериальной гипертензией [48];
- сахарным диабетом 2-го типа [49];
- карпальным туннельным синдромом (ACROCARP) [50].

Касаясь предварительных результатов проводимых исследований, можно отметить, что любые формы активного пополнения национальных регистров заслуживают уважения, поскольку способствуют выявлению дополнительного числа новых пациентов и совершенствованию методов диагностического поиска. По данным P.W. Rosario и соавт., даже простое внедрение в амбулаторную практику симптомных опросников позволило улучшить диагностику и повысить показатель распространенности акромегалии до 290 случаев на 1 млн населения [40].

Благодаря разработанным компьютерным программам по анализу геометрического расположения знаковых точек на фотографических изображениях лица удалось существенно повысить процент выявляемых пациентов по сравнению с экспертным заключением, особенно при мягкой форме акромегалии. По данным R.E. Miller и соавт., диагностическая точность математической обработки фотографий составляет 86%, тогда как врачебной диагностики — только 26%. Аналогичные исследования показали, что диагностическая точность компьютерных моделей составляет 72% по сравнению с экспертной диагностикой (63%) и заключениями врачей общей практики (42%) [41–44]. Это же касается и изучения возможностей диагностики заболевания путем оценки акустических характеристик голоса у больных акромегалией, отличающегося более хриплым и низким звучанием [45]. Проведенный ранее поиск больных акромегалией среди пациентов с артериальной гипертензией или карпальным туннельным синдромом не принес желаемых результатов в силу низкой специфичности признаков.

Успешными оказались проекты по выявлению акромегалии среди больных с нарушением углеводного обмена. В исследовании P.W. Rosario и соавт. среди 2270 больных сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 20 до 70 лет было выявлено 3 больных акромегалией, что позволило повысить показатель распространенности заболевания до 480 случаев на 1 млн населения. В работе K. Suda и соавт. при обследовании 317 больных старшей возрастной группы (60,7±14,2 года) с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе было выявлено 2 случая акромегалии. Показательно, что по мере увеличения возраста обследуемой когорты повышается и процент выявляемости акромегалии, составляя 0,13 и 0,63% соответственно. Эти данные подтверждают, что акромегалия более часто встречается среди больных старшей возрастной группы с нарушением углеводного обмена [48, 49].

Широко известны итоги массового скрининга (DETECT study), проведенного H.J. Schneider и соавт. в 2008 г. Тотальное определение уровня ИРФ-1 у 6773 амбулаторных пациентов (возрастная категория 18+) позволило выявить 7 больных акромегалией, что повысило показатель распространенности заболевания до 1034 случаев на 1 млн населения [46]. К недостатку данного проекта можно отнести отсутствие направляющего вектора и, вследствие этого, большие финансовые затраты, ограничивающие возможность его широкого внедрения. Процент выявляемости — 0,1.

Представленные результаты пилотных эпидемиологических проектов свидетельствуют о том, что фактическая распространенность акромегалии в 15–20 раз выше официально регистрируемой, и, следовательно, существует большой процент недиагностированных пациентов, не получающих специализированную медицинскую помощь. В связи с этим ранняя диагностика акромегалии остается актуальной проблемой здравоохранения, решение которой позволит существенно повысить эффективность медицинского пособия.

С этой целью впервые в России в 2013–2015 гг. было проведено неинтервенционное поперечное исследование ACROSCREEN, в котором диагностический поиск больных проводился среди пациентов с сочетанными заболеваниями, наиболее часто встречающимися при акромегалии (сахарный диабет, узловой (смешанный) зоб, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, синдром апноэ во сне, полипы и дивертикулы желудочно-кишечного тракта, миома матки, полипы эндометрия, поликистоз яичников, гиперплазия предстательной железы, остеоартропатия, деформации позвоночника, карпальный туннельный синдром, онкологические заболевания в анамнезе).

ЦЕЛЬ

Цель исследования — клиническая апробация диагностической процедуры для выявления случаев акромегалии у пациентов с сочетанными соматическими заболеваниями.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование являлось наблюдательным. В рамках настоящего исследования не проводилось никаких вмешательств в рутинную клиническую практику.

Критерии соответствия

Для включения в исследование рассматривались пациенты в возрасте старше 18 лет, имевшие соматические заболевания, ассоциированные с акромегалией. Критерий исключения — пациенты с ранее подтвержденным диагнозом «акромегалия».

Условия проведения

Поиск участников исследования проводили среди 1249 пациентов, пришедших на прием и наблюдавшихся в связи с различными заболеваниями в ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения города Москвы и клиниках ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Пациентам, по итогам анкетирования набравшим 18 и более баллов и вошедшим в группу риска, было предложено дальнейшее участие в исследовании.

Продолжительность исследования

Продолжительность периода включения в исследование — с декабря 2013 г. по сентябрь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

Исследование проходило в 2 этапа. На 1-м этапе проводили анкетирование пациентов, пришедших на прием в лечебное учреждение и наблюдавшихся в нем в связи с различными заболеваниями (табл. 2). Далее отобранные для исследования пациенты прошли стационарное

Таблица 2. Анкета для пациента с подозрением на акромегалию

Замечали ли Вы изменения во внешности за последний год:	**Нет**	**Да**	**Не знаю**
Утолщение пальцев, увеличение размера колец, перчаток	0	4	
Увеличение размера обуви	0	4	
Увеличение носа	0	3	
Увеличение губ	0	3	
Увеличение надбровных дуг и скуловых костей	0	3	
Увеличение размеров челюстей с нарушением прикуса и расширением межзубных промежутков	0	3	
Увеличение окружности головы (размера головных уборов)	0	3	
Беспокоят ли Вас:			
Головная боль	0	2	
Избыточная потливость	0	2	
Боли, скованность и снижение подвижности в суставах	0	2	
Повышение артериального давления	0	2	
Повышение сахара крови	0	2	
Одышка и снижение работоспособности	0	2	
Онемение кончиков пальцев	0	2	
Ухудшение зрения	0	2	
Храп или приступы нехватки воздуха во время сна	0	2	
Избыточный рост волос, появление кожных образований (родимых пятен, невусов, кондилом, фибром, нейрофибром, липом, гемангиом)	0	2	
Наличие кожных складок на лице и волосистой части головы	0	2	
Выделения из молочных желез	0	2	
Повышенное внимание окружающих к вашей внешности	0	2	
Были ли у Вас ранее и/или имеются в настоящий момент:			
Заболевания щитовидной железы	0	1	
Гинекологические заболевания (миома матки, полипы эндометрия)	0	1	
Заболевания молочных желез	0	1	
Полип(ы) кишечника	0	1	
Опухолевые заболевания других органов	0	1	
Гинекологический и акушерский анамнез:			
Нарушение менструального цикла и патология беременности в анамнезе	0	1	
Многоплодная или частая беременность	0	1	

Таблица 3. Анкета для врача по выявлению пациентов с акромегалией

Наличие объективных признаков	Нет	Да	НД
Характерное изменение внешности и увеличение размеров конечностей	0	1	
Увеличение размеров языка и нарушение речи	0	1	
Утолщение кожи	0	1	
Гипергидроз	0	1	
Наличие доброкачественных кожных образований	0	1	
Артериальная гипертензия	0	1	
Гипертрофия миокарда (нарушения ритма, проводимости)	0	1	
Узловой (смешанный) зоб	0	1	
Синдром апноэ во сне	0	1	
Остеоартропатия, деформация позвоночника	0	1	
Карпальный туннельный синдром	0	1	
Полипы и дивертикулы ЖКТ	0	1	
Нарушение углеводного обмена (НТГ, сахарный диабет)	0	1	
Миома матки, полипы эндометрия, поликистоз яичников	0	1	
Фиброзно-кистозная мастопатия	0	1	
Данные лабораторных обследований (если проводились ранее)			
Гипергликемия	0	1	
Гиперхолестеринемия	0	1	
Гипертриглицеридемия	0	1	
Гиперкальциемия	0	1	
Данные инструментальных обследований (если проводились ранее)			
УЗИ сердца: гипертрофия миокарда, снижение сердечного выброса, диастолическая, систолическая дисфункции	0	1	
УЗИ щитовидной железы: увеличение объема, наличие узловых образований	0	1	
УЗИ органов брюшной полости: увеличение размеров внутренних органов, наличие кист, склеротических изменений ткани	0	1	
Итого			

НД — нет данных.

обследование, которое включало дополнительные лабораторно-инструментальные методы и экспертную оценку полученных результатов с заполнением анкеты врача (табл. 3). На 2-м этапе проводили более специфическое обследование: двукратное определение уровня ИРФ-1, проведение орального глюкозотолерантного теста с определением величины надира ГР, проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением. На основании анкетных данных, экспертной оценки клинического статуса, результатов лабораторного и инструментального обследований пациентам ставили диагноз «акромегалия».

Лабораторно-инструментальное обследование включало:

- *двукратное определение уровня ИРФ-1* (для больных с декомпенсированным сахарным диабетом данное исследование проводили после оптимизации углеводного обмена; для женщин, получающих оральные эстрогены, проведение анализа рекомендовалось после их временной отмены; для исключения ложноположительного результата практиковалось повторное исследование уровня ИРФ-1);
- *определение базального уровня ГР и величины надира ГР* — наименьшей концентрации ГР в процессе проведения глюкозной нагрузки. (Для больных сахарным диабетом рекомендовалось исследование динамики ГР в крови на фоне стандартного завтрака в 5 хлебных единиц. Точкой отреза являлось снижение уровня ГР более 50% от исходных значений через 2 ч после еды. Данный тест, отличающийся от классического, являлся лишь косвенным признаком автономности соматотропной секреции.)

Содержание ИРФ-1 в сыворотке крови определяли хемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Liaison (DiaSorin, Италия) или иммунорадиометрическим методом с использованием наборов реагентов ИРФ-1 фирмы Immunotech (Франция), в зависимости от исследовательского центра. Уровень ГР в крови определяли с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Diagnostic Products Corporation, США).

МРТ головного мозга с контрастным усилением проводили на сверхвысокопольном томографе (> 2 Тл) (при наличии биохимически подтвержденной акромегалии).

Основной исход исследования

Методы регистрации исходов

Подтверждением диагноза «акромегалия» являлось:

- стойкое увеличение уровня ИРФ-1, превышающее возрастную норму;
- отсутствие снижение уровня ГР <0,4 нг/мл при проведении орального глюкозотолерантного теста с приемом 75 г глюкозы (величина надира ГР >0,4 нг/мл с использованием высокочувствительного метода определения ГР);
- наличие аденомы гипофиза при проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, закрепленными в Хельсинкской декларации [51]. Протокол диагностического поиска был утвержден комитетами по этике обоих исследовательских центров и соответствовал всем нормативным требованиям. В популяцию, прошедшую скрининг, вошли все пациенты, которые были ознакомлены с целями и методами исследования (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT02020967) и подписали информированное согласие. Поскольку исследование носило неинтервенционный характер, то оценка безопасности не предусматривалась.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: данное исследование не предусматривало формального размера выборки.

Методы статистического анализа данных. В обследованной когорте были выполнены анализы для оценки первичной и вторичных конечных точек. Данные анкетирования пациентов и исследователей были проанализированы на предмет постановки или исключения диагноза «акромегалия» и сравнены между собой с помощью критерия Фишера для определения статистически значимых различий. Количественные показатели оценивали по среднему значению и стандартному отклонению. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p<0,05$. Для определения наиболее патогномоничных субъективных и объективных признаков акромегалии были исследованы модель логистической регрессии и модель дискриминантного анализа. Для дискриминантного анализа использовали пошаговый алгоритм (PROC STEPDISC, SAS/STAT® Software); для построения модели логистической регрессии использовали утверждения roc; roccontrast для процедуры PROC LOGISTIC SAS. Итоговую модель оценивали с помощью кривой операционных характеристик приемника (ROC) для определения специфичности модели с целью выявления различий между больными акромегалией и пациентами без данного заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В результате проведенного анкетирования 1249 пациентов дальнейшее участие в исследовании было предложено 367 (29,4%) пациентам, набравшим 18 баллов и более, из которых 38 пациентов (10,4%) отказались от дальнейшего участия. 329 пациентов (89,6%) перешли на 2-й этап обследования. Средний возраст обследованной когорты составил 58±13 (46–72) лет. Число мужчин — 54 (16%), женщин — 275 (84%).

В результате первичной обработки индивидуальных регистрационных карт было выявлено, что большинство пациентов длительно наблюдались у различных специалистов по поводу сахарного диабета 2-го типа (79,3%) или патологии щитовидной железы (10%). Из других заболеваний чаще встречались кардиопатии (18,5%), остеоартропатии (8,5%), новообразования (22,8%), гинекологические заболевания (1,8%) (табл. 4).

Основные результаты исследования

Повышение уровня ИРФ-1 выше возрастной нормы было отмечено у 35 пациентов (10,6%). Наличие «биохимической акромегалии», подтвержденное стойким повышением уровня ИРФ-1 и величиной надира ГР >0,4 нг/мл, выявлено в 19 случаях. Из них 17 пациентам была проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением, в результате которой у 9 больных была выявлена аденома гипофиза (у 2 — микроаденома и у 7 — макроаденома). В группе пациентов с выявленной ГР-секретирующей аденомой гипофиза среднее значение ИРФ-1 составило 580±336 нг/мл (в группе без акромегалии — 156±62 нг/мл, p<0,05).

Таблица 4. Возрастно-половые характеристики пациентов

Характеристики	С акромегалией (n=9)	Без акромегалии (n=320)	Всего (n=329)
Возраст, лет	58,1	58,0	58,0
Среднее (СО)	8,22	13,11	12,99
Медиана	58	61	60
Диапазон	46–72	22–90	22–90
Женщины, n (%)	7 (77,8)	268 (83,8)	275 (83,6)
Мужчины, n (%)	2 (22,2)	52 (16,3)	54 (16,4)

СО — стандартное отклонение.

У 8 пациентов с «биохимической акромегалией» гормонально-активной аденомы интра- или экстрагипофизарно обнаружено не было, что указывает на необходимость дальнейшего динамического наблюдения.

Таким образом, в результате проведенного диагностического поиска среди пациентов со средним возрастом 58±13 лет и с наличием сопутствующих заболеваний 9 пациентам (2 мужчин и 7 женщин) (возраст 58±13 лет) впервые был поставлен диагноз «акромегалия». Ранее 5 из вновь выявленных больных акромегалией лечились по поводу сахарного диабета, 2 — по поводу патологии щитовидной железы, 1 — по поводу остеоартропатии и 1 — по поводу кардиопатии. Длительность заболевания до постановки диагноза «акромегалия» составила 6,6 (1–16) года. На позднюю диагностику заболевания указывало присутствие соматических и обменных осложнений, а также наличие макроаденомы гипофиза у подавляющего большинства пациентов. После выявления акромегалии всем пациентам было назначено патогенетическое лечение (радикальная аденомэктомия или первичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина и агонистами дофамина).

По результатам опросника статистически достоверными признаками, отличающими больных акромегалией, являлись: типичные изменения внешности и увеличение размеров конечностей (p=0,025), остеоартропатия (p=0,0163), миома матки, полипы эндометрия (p=0,049). В модели логистической регрессии единственным статистически значимым показателем акромегалии оказалось увеличение мягких тканей лица («увеличение губ»). Соотношение неравенства для этого показателя было 7,34 с 95% границей доверительного интервала (ДИ) 1,38–39,11 (p=0,0196). В модели дискриминантного анализа были выявлены 3 статистически значимых показателя, увеличивающих риск диагноза «акромегалия»: «типичные изменения внешности и увеличение размеров конечностей», «увеличение губ», «головная боль». Построенная модель дискриминантного анализа позволила предположить акромегалию у 5 из 9 пациентов с подтвержденным диагнозом. Площадь ROC-кривой, которая определяет общую способность модели проводить различие между больными акромегалией и пациентами без таковой, равнялась 0,8294. Это означает, что чувствительность модели к прогнозированию акромегалии в настоящем исследовании составляет 55,56%, специфичность — 90% (учитывая прогнозирование отсутствия акромегалии у 288/320 пациентов без акромегалии) (рис. 1).

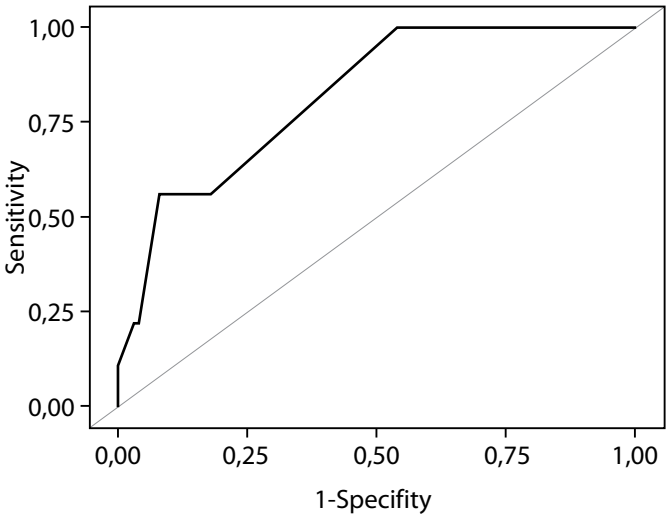

Рис. 1. Кривая операционных характеристик приемника на основе модели дискриминантного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные данные подтверждают, что реальная распространенность акромегалии, особенно среди старшей возрастной группы с ассоциированными заболеваниями, существенно выше таковой при анализе обращаемости, что подчеркивает актуальность проблемы своевременной диагностики данной патологии [2, 10]. Реализация программы ACROSCREEN направлена на выделение группы риска, включающей больных, имеющих специфический набор клинических, соматических и анамнестических признаков и требующих дополнительного диагностического поиска. Как следует из международного опыта и наших данных, к группе риска по акромегалии следует отнести больных старше 50 лет, имеющих нарушение углеводного обмена, узловой (смешанный) зоб, а также артериальную гипертензию, кардиопатию, апноэ во сне, артропатии, доброкачественные или злокачественные неоплазии. Следует отметить, что на основании только одного исследования трудно объективно судить об общей эпидемиологической ситуации в РФ, поэтому для выявления сопоставимых данных требуется проведение аналогичных проектов в различных регионах страны.

Обсуждение основного результата исследования

Как следует из результатов работы, благодаря прицельному анкетированию пациентов из группы риска с использованием опросников, экспертной оценки, лабораторных и инструментальных методов исследования авторам удалось выявить достаточно высокий процент впервые диагностированных больных акромегалией — 0,72% (9 из 1249). В сходных исследованиях P.W. Rosario и соавт. и K. Suda и соавт. этот показатель составил 0,13 и 0,63% соответственно. Высокая выявляемость, на наш взгляд, обусловлена селективным подбором возрастной группы риска с сочетанными, ассоциированными с акромегалией заболеваниями, непременным включением врача-эндокринолога в процесс анкетирования и экспертной оценкой полученных результатов. В дальнейшем планируется усовершенствовать тактику активного диагностического поиска, тем более что данное направление в мировой практике активно развивается. Так, в 2016 г. были представлены результаты популяционного исследования ACROSCORE, которое выявило сильную ассоциацию объективных признаков, указывающую на наибольшую вероятность акромегалии при наличии сахарного диабета 2-го типа, гипергидроза, диффузного (узлового) зоба, колоректальных полипов, диастемы, карпального туннельного синдрома [52].

Ограничения исследования

С учетом множественности входящих диагнозов однозначно оценить распространенность акромегалии в РФ представляется сложным. Для вычисления примерной распространенности акромегалии среди пациентов с ассоциированными заболеваниями авторы выделили

когорту больных сахарным диабетом. Среди этой нозологии распространенность акромегалии составила 1,9% (5 пациентов из 261). Дальнейшие вычисления проводились согласно схеме, предложенной P.W. Rosario и соавт. [47]. Если принять во внимание, что, согласно данным национального регистра, в начале 2016 г. в России насчитывалось около 4 млн взрослых больных сахарным диабетом 2-го типа, то 1,9% от общего числа составляет около 76 тыс. больных акромегалией. Поскольку нарушение углеводного обмена при акромегалии встречается примерно в 55% случаев, то итоговое число больных приблизительно соответствует 138 тыс. Данная цифра в 33,5 раза превышает число больных акромегалией, включенных на 2020 г. в Российский регистр [33], и свидетельствует о том, что подавляющая масса потенциальных пациентов не получают специализированной медицинской помощи.

Следует принять во внимание и то обстоятельство, что в каждом из подобных исследований было обнаружено определенное число пациентов с «биохимической акромегалией» и невыявленной опухолью гипофиза. В когорте P.W. Rosario таких больных было 3 человека [47], в группе K. Suda — 18 [49], в выборке H.J. Schneider — 4 [46], в нашем исследовании — 8 человек. Дальнейшее обследование этой категории пациентов позволит установить, идет речь об эктопированной опухоли или о раннем этапе заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздняя диагностика акромегалии, особенно при мягкой форме заболевания (микромегалии), способствует развитию множественных соматических и обменных нарушений, снижающих качество и продолжительность жизни. Использование программы двухэтапного селективного скрининга ACROSCREEN с предварительным выделением группы риска позволило выявить 9 (0,72%) больных акромегалией среди пациентов, получавших ранее длительное неадекватное лечение по поводу иной патологии. Реальная распространенность акромегалии в Российской Федерации среди жителей старшей возрастной группы с ассоциированными заболеваниями существенно превышает известные показатели по обращаемости, что требует широкого внедрения в клиническую практику технологии направленного диагностического поиска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Анциферов М.Б. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных; Пронин В.С. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Алексеева Т.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов; Ионова О.А., Дорофеева Л.Г., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е., Чуброва Н.А., Жеребчикова К.Ю. — сбор и обработка материалов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей.* — М.; 2012. 80 с. [Dedov II, Melnichenko GA. *Acromegaly: pathogenesis, clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. Manual for doctors.* Moscow; 2012. 80 p. (in Russ.)].
2. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, et al. Diagnostics and treatment of acromegaly — updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):2-18. doi: https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0093
3. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59-71. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255
4. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):61-67. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2007-1191
5. Kasuki L, Rocha P da S, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;63(6):630-637. doi: https://doi.org/10.20945/2359-3997000000193
6. Hong JW, Ku CR, Kim SH, Lee EJ. Characteristics of Acromegaly in Korea with a Literature Review. *Endocrinol Metab*. 2013;28(3):164. doi: https://doi.org/10.3803/EnM.2013.28.3.164
7. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary*. 2016;19(6):547-551. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-016-0735-0
8. Jallad RS, Bronstein MD. Acromegaly in the elderly patient. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;63(6):638-645. doi: https://doi.org/10.20945/2359-3997000000194
9. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x
10. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57. doi: https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.57
11. Zarool-Hassan R, Conaglen HM, Conaglen JV, Elston MS. Symptoms and signs of acromegaly: an ongoing need to raise awareness among healthcare practitioners. *J Prim Health Care*. 2016;8(2):157–163. doi: 10.1071/HC15033.
12. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, et al. Systemic Hypertension and Impaired Glucose Tolerance Are Independently Correlated to the Severity of the Acromegalic Cardiomyopathy 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):193-199. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6318
13. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect*. 2014;3(2):93-98. doi: https://doi.org/10.1530/EC-14-0021
14. Рожинская Л.Я. Регистры и мониторинг заболеваний гипоталамо-гипофизарной области // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* — 2014. — Т. 27. — С. 46-50. [Rozhinskaya LYa. Registers and monitoring of diseases of the hypothalamic-pituitary region. *Effective pharmacotherapy. Endocrinology.* 2014;3(27):46-50. (In Russ.)].
15. Ковалева Ю.А., Иловайская И.А., Древаль А.В., Старостина Е.Г. Кардиореспираторные нарушения при акромегалии // *РМЖ*. — 2016. — Т. 24. — №1. — С. 19-24. [Kovaleva YuA, Ilovayskaya IA, Dreval AV, Starostina EG. Cardiorespiratory disorders in acromegaly of breast cancer. *RMZH*. 2016;24(1):19-24. (In Russ.)].
16. Wassenaar MJE, Cazemier M, Biermasz NR, et al. Acromegaly Is Associated with an Increased Prevalence of Colonic Diverticula: A Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2073-2079. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2009-1714
17. Golkowski F, Krzentowska-Korek A, Baldys-Waligorska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Goiter, cardiovascular and metabolic disorders in patients with acromegaly. *Endocr Regul*. 2011;45(04):191-197. doi: https://doi.org/10.4149/endo_2011_04_191

18. Cheng S, Gomez K, Serri O, et al. The Role of Diabetes in Acromegaly Associated Neoplasia. Luque RM, ed. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127276. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127276
19. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K, et al. Acromegaly Associated with Multiple Tumors. Luque RM, ed. *Intern Med*. 2009;48(15):1273-1278. doi: https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1916
20. Varadhan L, Reulen RC, Brown M, Clayton RN. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. Luque RM, ed. *Pituitary*. 2016;19(3):251-261. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-015-0700-3
21. Wen-Ko C, Szu-Tah C, Feng-Hsuan L, et al. Wpływ cukrzycy na przeżycie pacjentów z akromegalią. Luque RM, ed. *Endokrynol Pol*. 2016;67(5):501-506. doi: https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0031
22. Князева О.В., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т. 11. — №3. — С. 34-38. [Knyazeva OV, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa. Frequency of detection of thyroid neoplasms in patients with acromegaly. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(3):34-38. (in Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/ket2015334-38
23. Олейник О.В., Молитвословова Н.Н. Потенциальные предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 4-7. [Oleynik OV, Molitvoslovova NN. Potential predictors and frequency of thyroid and gastrointestinal neoplasms in patients with acromegaly. *Problems of endocrinology*. 2015;61(2):4-7. (in Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl20156124-7
24. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 121-129. [Tsoriev TT, White JE. Bone and joint structural abnormalities in acromegalic patients. *Problems of endocrinology*. 2018;64(2):121-129. (in Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl9305
25. Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, et al. The German Acromegaly Registry: Description of the Database and Initial Results. Luque RM, ed. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(09):498-505. doi: https://doi.org/10.1055/s-2006-948313
26. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, et al. AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. Luque RM, ed. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-07-0358
27. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Luque RM, ed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-382. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
28. Mestron A, Webb S, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. October 2004:439-446. doi: https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439
29. Sesmilo G, Webb S. Twelve years of the Spanish acromegaly registry: a historical view of acromegaly management in Spain. *Endocrinol y Nutr*. 2010;57(2):39-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.01.003
30. Vandeva S, Andreeva M, Orbetsova M, et al. Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. *Endokrinologya*. 2010;13(93):22-25.
31. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения // *Фарматека*. — 2016. — № 16. — С. 62-66. [Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin VS. Moscow register of patients with acromegaly: long-term follow-up results. *Farmateka*. 2016;16:62-66. (in Russ.)].
32. Покрамович Ю.Г., Древаль А.В. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области // *РМЖ*. — 2018. — Т. 26. — № 1-1. — С. 17-22. [Pokramovich YuG, Dreval AV. Analysis of data from the register of patients with acromegaly in the Moscow region. *RMZH*. 2018;26(1-1):17-22. (In Russ.)].
33. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 93-103. [Belaya JE, Golounina OO, Rozhinskaya LYa, et.al. Epidemiology, clinical manifestations and effectiveness of various methods of treatment of acromegaly according to the unified Russian register of tumors of the hypothalamic-pituitary system. *Problems of endocrinology*. 2020;66(1):93-103. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/probl10333
34. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-457. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2
35. Cannavò S, Ferraù F, Ragonese M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):509-513. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-10-0465
36. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2
37. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561. doi: https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5
38. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, et al. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):203-208. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x
39. Knutzen R, Ezzat S. The Cost of Medical Care for the Acromegalic Patient. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):139-144. doi: https://doi.org/10.1159/000095521
40. Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary*. 2012;15(2):179-183. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-011-0302-7
41. Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, et al. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M39-M44. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-15-0429
42. Miller RE, Learned-Miller EG, Trainer P, et al. Early diagnosis of acromegaly: computers vs clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):226-231. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04020.x
43. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M, et al. A Novel Approach to the Detection of Acromegaly: Accuracy of Diagnosis by Automatic Face Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2074-2080. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-0237
44. Wagenmakers MAEM, Roerink SHPP, Maal TJJ, et al. Three-dimensional facial analysis in acromegaly: a novel tool to quantify craniofacial characteristics after long-term remission. *Pituitary*. 2015;18(1):126-134. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-014-0565-x
45. Aydin K, Turkyilmaz D, Ozturk B, et al. Voice characteristics of acromegaly. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(4):1391-1396. doi: https://doi.org/10.1007/s00405-013-2369-4
46. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):432-435. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x
47. Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary*. 2011;14(3):217-221. doi: https://doi.org/10.1007/s11102-010-0281-0
48. Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly in adult patients not reporting enlargement of the extremities, but with arterial hypertension associated with another comorbidity of the disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(8):807-811. doi: https://doi.org/10.1590/0004-2730000003314
49. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, et al. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2015;62(1):53-59. doi: https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0254
50. Zoicas F, Kleindienst A, Mayr B, et al. Screening for Acromegaly in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Study (ACROCARP). *Horm Metab Res*. 2016;48(07):452-456. doi: https://doi.org/10.1055/s-0042-100913
51. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310(20):2191. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053
52. Prencipe N, Floriani I, Guaraldi F, et al. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(3):380-385. doi: https://doi.org/10.1111/cen.12959

Рукопись получена: 01.12.2020. Одобрена к публикации: 01.01.2021. Опубликована online: 30.01.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*__Пронин Вячеслав Сергеевич__, д.м.н., профессор [__Vyacheslav S. Pronin__, MD, Professor of endocrinology];
адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7 [address: 7, 2nd Botkinskiy proezd, 125284 Moscow, Russia];
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5045-798X; eLibrary SPIN: 6720-4948; e-mail: vspronin@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov MD, Professor];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9944-2997; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: ed@zdrav.mos.ru
Алексеева Татьяна Марковна [Tatyana M. Alekseeva]; ORCID: 0000-0003-0066-845X; eLibrary SPIN: 2644-4484;
e-mail: mamamarka@yandex.ru
Потешкин Юрий Евгеньевич, к.м.н. [Yuriy E. Poteshkin, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9963-756X;
SPIN: 3287-6744; e-mail: dr.yep@ya.ru
Мартынова Евгения Юрьевна [Evgeniya Y. Martynova]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0681-4772;
eLibrary SPIN: 4992-0837; e-mail: doctor.martynova@gmail.com
Чуброва Наталья Александровна [Natalya A. Chubrova]; ORCID: 0000-0002-0297-2810;
eLibrary SPIN: 2710-3292; e-mail: arion-n@mail.ru
Жеребчикова Кристина Юрьевна [Kristina Y. Zherebchikova]; ORCID: 0000-0003-0292-5907;
eLibrary SPIN: 3778-9625; e-mail: K.y.zherebchikova@gmail.com
Ионова Ольга Анатольевна [Olga A. Ionova]; ORCID: 0000-0001-5073-035X; eLibrary SPIN: 7858-8508;
e-mail: olgamkl8@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Потешкин Ю.Е., Мартынова Е.Ю., Чуброва Н.А., Жеребчикова К.Ю., Ионова О.А. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №1. — С. 20-30. doi: https://doi.org/10.14341/probl12699

FOR CITATION

Pronin VS, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Ionova OA, Martynova EY, Poteshkin YE, Chubrova NA, Zherebchikova KY. Selective screening of patients with associated somatic diseases as a method of early detection of acromegaly. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(1):20-30. doi: https://doi.org/10.14341/probl12699

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДЕТСКОМ И МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

© О.О. Голоунина[1]*, М.Г. Павлова[1], Ж.Е. Белая[2], Е.И. Ким[2], И.В. Глинкина[1], Т.Б. Моргунова[1], Н.А. Мазеркина[3], О.Г. Желудкова[4], В.В. Фадеев[1]

[1]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[2]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия
[4]Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Внедрение в клиническую практику стандартизированных протоколов комбинированного лечения онкологических заболеваний неизбежно приводит к развитию отдаленных последствий. Поскольку у лиц, излеченных в детском и подростковом возрасте, ожидаемая продолжительность жизни велика, своевременная диагностика и коррекция отдаленных последствий противоопухолевого лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения химиолучевой терапии.

ЦЕЛЬ. Изучить распространенность эндокринных нарушений, оценить распространенность и степень снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у лиц, перенесших комбинированное лечение злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное исследование с участием 59 пациентов (31 мужчина; 28 женщин), перенесших в детском и молодом возрасте оперативное лечение злокачественной опухоли головного мозга с последующей лучевой терапией в объеме краниоспинального облучения в сочетании с полихимиотерапией или без нее. I группу составили 37 пациентов, которым комбинированное лечение проводилось в возрасте от 3 до 16 лет. Во II группу были включены 22 пациента, получившие лечение в возрасте от 16 до 38 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Недостаточность соматотропного гормона по результатам пробы с инсулиновой гипогликемией выявлена у 48 пациентов (81%), вторичная надпочечниковая недостаточность — у 22 (37%). Большая часть обследованных (33 пациента (56%)) не достигли целевого роста. Лечение рекомбинантным гормоном роста (рГР) получили только 5 человек из I группы. Проведенный корреляционный анализ показал, что возраст на момент лечения — основной фактор, влияющий на конечный рост ($r=0,619$; $p<0,001$). Выявлена высокая частота развития гипотиреоза (n=39 (66%)), гипогонадизма (19 женщин; 17 мужчин). По результатам DXA снижение МПК ≤-2,0 SD по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника выявлено у 35 из 59 обследованных (59%). МПК у пациентов I группы была значимо ниже по сравнению с пациентами, получившими лечение в более старшем возрасте ($p<0,001$). Обнаружена умеренная корреляция между МПК в поясничном отделе позвоночника на момент обследования и уровнем эстрадиола в крови у женщин ($r=0,596$; $p<0,05$) и тестостерона у мужчин ($r=0,472$; $p<0,05$). Выявлена прямая зависимость МПК от возраста на момент заболевания ($r=0,781$; $p<0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости ежегодного и пожизненного наблюдения пациентов после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга на предмет выявления отдаленных последствий лечения. Высокая распространенность остеопенических состояний определяет актуальность и необходимость проведения ранней диагностики для предотвращения дальнейшей потери костной массы, снижения прочности кости и риска переломов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования; опухоли головного мозга; медуллобластома; герминома; СТГ-дефицит; гипопитуитаризм; минеральная плотность кости; остеопороз.

ENDOCRINE LATE-EFFECTS AND BONE MINERAL DENSITY AFTER COMBINED TREATMENT OF MALIGNANT BRAIN TUMORS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

© Olga O. Golounina[1]*, Maria G. Pavlova[1], Zhanna E. Belaya[2], Ekaterina I. Kim[2], Irina V. Glinkina[1], Tatiana B. Morgunova[1], Nadezhda A. Mazerkina[3], Olga G. Zheludkova[4], Valentin V. Fadeev[1]

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 29.09.2020. Accepted: 20.12.2020.
CC BY NC ND

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
[2]The National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[3]The National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[4]Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow, Russia

BACKGROUND. The implementation of standardized protocols for combined treatment of cancer into clinical practice inevitably leads to a long-term consequence.

AIMS. To study the prevalence of endocrine disorders, to assess the prevalence and degree of decline of bone mineral density (BMD) in individuals who have undergone combined treatment of malignant brain tumors in childhood and adolescence.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective study was conducted with 59 young adults (31 men; 28 women) who have undergone surgical treatment of malignant brain tumour followed by radiation treatment (craniospinal radiation in combination with or without polychemotherapy). Group I consisted of 37 patients, who were treated between the ages of 3 and 16 years. Group II included 22 patients who received treatment between the ages of 16 and 38 years.

RESULTS. GH deficiency according to the results of the insulin hypoglycemia test was diagnosed in 48 patients (81%), 22 patients had secondary adrenal insufficiency (37%). The majority of those examined (33 patients (56%)) did not achieve the target growth. Only 5 people from I group was treated with recombinant GH. Correlation analysis demonstrates that age of treatment is the main factor affecting final growth (r=0,619, p<0,001). Many cases of hypothyroidism (n=39 (66%)) and hypogonadism (19 women; 17 men) were detected. According to the DXA, a decrease of BMD ≤-2.0 SD (Z-score) in L1–L4 was found in 35 of 59 patients (59%). The BMD in the I group was significantly lower than in patients treated at an older age (p<0.001). A moderate correlation was discovered between BMD in L1–L4 at the time of examination and the level of estradiol in women (r=0.596, p<0.05) and testosterone in men (r=0.472, p<0.05). Direct correlation between BMD and age of diagnosis was revealed (r=0.781, p<0.01).

CONCLUSIONS. The results show that patients need to be monitored annually and for life after the combined treatment of malignant brain tumors in order to detect the long-term effects of the treatment. The high incidence of osteopenic conditions determines the relevance and need for early diagnosis to prevent further bone loss, reduced bone strength and the risk of fractures.

KEYWORDS: malignant neoplasms; brain tumors; medulloblastoma; germinoma; growth hormone deficiency; hypopituitarism; bone mineral density; osteoporosis.

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы во всем мире стремительно растет распространенность злокачественных новообразований не только у взрослых, но и у детей. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) — наиболее частые солидные образования, занимающие второе место после гемобластозов в структуре онкологических заболеваний детского возраста [1]. Злокачественные опухоли головного мозга у детей в основном имеют инфратенториальную локализацию, то есть расположены в задней черепной ямке (43–63% случаев). Примерно 22,5–58% опухолей расположены субтенториально и около 7–13,5% представлены супратенториальными образованиями [2].

Опухоли ЦНС представляют собой большую гетерогенную группу новообразований, разнообразие гистологических вариантов которых зависит от возраста пациента. Медуллобластома (МБ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль головного мозга у детей (15–20% всех первичных опухолей ЦНС). Особенностью МБ является высокая склонность к метастазированию по ликворным путям. Системные метастазы выявляются в 5% случаев, часто поражая кости [3]. Несколько реже у детей встречаются злокачественные глиомы (мультиформная глиобластома, анапластическая астроцитома), эпендимомы и герминомы. В структуре опухолей низкой степени злокачественности преобладает пилоидная астроцитома [4]. Лишь небольшую долю внутричерепных образований составляют опухоли шишковидной железы, представляющие собой объемные образования срединных структур ЦНС и часто сопровождающиеся гидроцефалией. Среди опухолей шишковидной железы наиболее распространены пинеобластомы и герминомы [5]. Последние могут также развиваться в переднем отделе гипоталамуса или на дне III желудочка. Такие опухоли часто сопровождаются клинической триадой: несахарным диабетом, гипофизарной недостаточностью и нарушениями зрения. Внутричерепные герминомы имеют склонность к локальному распространению, инфильтрируют гипоталамус и метастазируют в спинной мозг через цереброспинальную жидкость. Экстракраниальные метастазы образуются редко [2].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении онкологических заболеваний у детей. Внедрение в клиническую практику стандартизированных протоколов комбинированного лечения (операция, лучевая терапия (краниальное (КО) или краниоспинальное облучение (КСО)) и полихимиотерапия (ПХТ)) позволило увеличить общую и безрецидивную выживаемость до 70–80% [6, 7]. Однако подобная терапия неизбежно приводит к широкому спектру нежелательных эффектов и отдаленных последствий, в том числе оказывает

негативное влияние на эндокринную систему и костную ткань [8]. Поскольку у лиц, излеченных в детском и подростковом возрасте от онкологического заболевания, ожидаемая продолжительность жизни велика, выявление и коррекция отдаленных последствий комбинированного лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения лучевой терапии и ПХТ, возникающие в первые дни или недели после воздействия.

ЦЕЛЬ

Изучить частоту развития эндокринных нарушений, распространенность и степень снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у лиц, перенесших комбинированное лечение злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное исследование с ретроспективным анализом данных.

В исследование включены 59 пациентов (31 мужчина; 28 женщин, соотношение м:ж = 1,1:1), перенесших в детском и молодом возрасте лечение злокачественной опухоли головного мозга: у 45 пациентов была МБ, у 10 — герминативно-клеточная опухоль, у 2 — анапластическая эпендимома, у 2 — анапластическая астроцитома (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: пациенты ≥18 лет, перенесшие комбинированное лечение опухоли головного мозга в детском и молодом возрасте; длительность ремиссии более 2 лет; отсутствие рецидива онкологического заболевания на момент исследования.

Критерии исключения из исследования: отсутствие стойкой ремиссии или рецидив основного заболевания; беременность; лактация; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли головного мозга.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Продолжительность исследования

Набор материала осуществлялся в течение 3 лет, с сентября 2017 по сентябрь 2020 гг.

Описание медицинского вмешательства

В исследование были включены пациенты, перенесшие в детском и молодом возрасте комплексное лечение злокачественной опухоли головного мозга (оперативное лечение с последующей лучевой терапией в объеме КСО СОД (суммарная очаговая доза) 24–56 Гр в сочетании с ПХТ или без нее). ПХТ получали 56 из 59 обследованных. В 17 случаях химиотерапия проводилась по протоколу HIT-2000, 9 пациентам — по протоколу SIOP-CNS GCT-96, 1 пациенту — по протоколу PO-CNS-02. Большая часть пациентов получали ПХТ по протоколу M-2000: 9 пациентов получили 4 цикла цикловой ПХТ и 20 пациентов — 8 циклов поддерживающей ПХТ.

Клинические методы обследования включали анализ анамнестических и антропометрических данных. Всем пациентам проводились гормональные исследования, включавшие определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина (T_4 свободный), кортизола, пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), половых стероидов, ингибина В, антимюллерова гормона (АМГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), паратиреоидного гормона (ПТГ). Для диагностики соматотропной недостаточности и вторичной надпочечниковой недостаточности проводилась проба с инсулиновой гипогликемией (ИГГ). Перед проведением диагностических тестов у всех пациентов, имеющих гипотиреоз, гипогонадизм, гипокортицизм, была достигнута медикаментозная компенсация.

Женщинам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, мужчинам — УЗИ органов мошонки. Всем пациентам выполнялось измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy-X-ray absorptiometry, DXA).

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования были функциональное состояние эндокринной системы и показатели МПК в отдаленном (от 2,5 до 12 лет) периоде после проведенного комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга.

Анализ в подгруппах

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы.

В I группу вошли 37 человек (20 мужчин и 17 женщин, м:ж =1,18:1), которым лечение злокачественной опухоли головного мозга проводилось в возрасте от 3 до 16 лет. Медиана (Me) возраста на момент обследования составила 20 лет [18;23]; Me возраста на момент лечения — 12 лет [9; 14].

Во II группу включены 22 пациента (11 мужчин и 11 женщин, м:ж =1:1), получивших комбинированное лечение опухоли головного мозга в возрасте от 16 до 38 лет. Me возраста на момент обследования составила 24 года [21; 28]; Me возраста на момент лечения — 20 лет [17; 25].

Методы регистрации исходов

Диагноз соматотропной недостаточности подтверждался при пике выброса соматотропного гормона (СТГ) в пробе с ИГГ менее 3 нг/мл [9]. Диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности устанавливался при уровне кортизола крови в пробе с ИГГ менее 500 нг/мл.

Диагноз первичного манифестного гипотиреоза устанавливался, если уровень ТТГ был выше 10 мМЕд/л при нормальном или сниженном уровне свободного T_4. Изолированное повышение ТТГ до 10 мМЕд/л при нормальных значениях свободного T_4 расценивалось как субклинический первичный гипотиреоз. Диагноз вторичного гипотиреоза устанавливался на основании снижения уровня свободного T_4 при нормальных или сниженных значениях ТТГ, а также нарушения суточного ритма секреции ТТГ. Гипотиреоз смешанной этиологии (далее — смешанный гипотиреоз) устанавливался при значениях свободного T_4 в пределах нижней трети референсного интервала в сочетании с незначительным повышением (до 10 МЕд/мл) уровня ТТГ и отсутствии ритма секреции ТТГ.

Показатели уровня АМГ и объема яичников использовались для оценки состояния овариального резерва у женщин. Репродуктивные нарушения у мужчин оценивались по изменению уровня гонадотропных гормонов, снижению уровня тестостерона, уменьшению объема яичек, задержке полового развития, бесплодию, эректильной дисфункции. С целью косвенной оценки сперматогенной функции использовался уровень ингибина В: снижение ингибина В менее 80 нг/мл считалось маркером нарушенного сперматогенеза.

Для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для конкретного возраста и пола данным использовался интегральный показатель SDS (standard deviation score).

Исследование крови было проведено на автоматических анализаторах Immulite 2000i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Германия-США), ADVIA CentaurXP (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия), используя твердофазный иммунометрический метод с хемилюминесцентной детекцией. Уровни ингибина В и АМГ определялись методом иммуноферментного анализа.

МПК измерялась методом DXA на аппарате Lunar iDXA (General Electric Healthcare, США) в поясничном отделе позвоночника (LI–LIV), шейке бедренной кости (Neck) и в целом в бедре (Total hip). Для оценки степени снижения МПК использовался Z-критерий. За снижение костной массы относительно возрастной нормы принимали Z-критерий ≤-2,0 SD.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России (протокол № 25-20 от 09.09.2020 г.).

Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA). Для представления количественных данных использована медиана (Me) с указанием межквартильного диапазона, максимальных и минимальных значений. Степень достоверности различий в независимых выборках определялась критерием Манна–Уитни. Для определения статистической значимости относительных показателей использовался критерий согласия Пирсона (χ^2) (для таблиц 2x2 — в точном решении Фишера). Связь между истинно числовыми показателями анализировали при помощи расчета коэффициента корреляции Пирсона (r). Статистически достоверными считались различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В настоящее исследование включены 59 пациентов после лечения злокачественной опухоли головного мозга: 31 мужчина (52,5%) и 28 женщин (47,5%). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

		I группа	II группа	Достоверность различий, p
Пол	мужчины	20	11	
	женщины	17	11	
Возраст, лет	на момент заболевания	Me 12 [9; 14]	Me 20 [17; 25]	<0,001
	на момент обследования	Me 20 [18; 23]	Me 24 [21; 28]	0,205
Ремиссия, лет	длительность на момент обследования	Me 7,5 [5; 12]	Me 3 [2,5; 7]	
ПХТ	проводилась	35	21	
	не проводилась	2	1	
ЛТ	КО СОД	22–40 Гр		
	КСО СОД	24–54 Гр	35–56 Гр	
	буст на ЗЧЯ	54–56 Гр		

Примечание: ПХТ — полихимиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; КО — краниальное облучение; КСО — краниоспинальное облучение; ЗЧЯ — задняя черепная ямка; СОД — суммарная очаговая доза.

Основные результаты исследования

В отдаленном периоде после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга СТГ-недостаточность по результатам пробы с ИГГ выявлена у 48 (81%) из 59 обследованных, вторичная надпочечниковая недостаточность — у 22 (37%) пациентов (рис. 2). В группе пациентов, пролеченных в более раннем возрасте, несколько чаще выявлялась недостаточность гормона роста (ГР) по сравнению с теми, кто лечился в старшем возрасте (табл. 2, рис. 2). Целевого роста не достигли 33 (56%) пациента, из них 31 пациент — в I группе и только 2 — во II группе. Лечение рекомбинантным ГР (рГР) получили 5 пациентов из I группы. SDS конечного роста у них был несколько выше, чем SDS роста до лечения рГР, однако никто из пациентов не достиг целевого роста. Проведенный корреляционный анализ показал, что возраст на момент лечения — основной фактор, влияющий на конечный рост (r=0,619; p<0,001). Пациенты, перенесшие комбинированное лечение опухоли головного мозга в более старшем возрасте, чаще достигали своего целевого роста в сравнении с теми, кто лечился в младшем возрасте. Зависимости конечного роста от уровня тиреоидных гормонов, ТТГ, ЛГ, ФСГ не обнаружено.

Более половины обследованных пациентов имели гипотиреоз (n=39 (66%)): у 24 верифицирован первичный (манифестный или субклинический гипотиреоз), у 8 — вторичный гипотиреоз, 7 пациентов имели смешанный гипотиреоз. Нарушение функции щитовидной железы выявлялось с одинаковой частотой в обеих группах (см. табл. 2, рис. 2).

Нарушение менструального цикла отмечалось у 19 (68%) молодых женщин после комбинированного лечения опухоли головного мозга. Аменорея выявлена у 12 женщин, из них первичная и вторичная аменорея были диагностированы у 3 и 9 женщин соответственно, однако заместительная эстроген-гестагенная терапия была назначена только 8 пациенткам. Жалобы на нарушение менструального цикла по типу олигоменореи предъявляли 7 женщин. На момент проведения исследования только у 6 (21%) женщин был регулярный менструальный цикл. Следует отметить, что в группе пациентов, которым комбинированное лечение было проведено в пубертатном возрасте, почти в два раза чаще встречались репродуктивные нарушения (см. табл. 2, рис. 2).

Уровень пролактина в пределах референсного диапазона имели 26 из 28 обследованных женщин, у 2 пациенток отмечалось повышение уровня макропролактина до 778 и 928 соответственно (109–557 мЕд/л). Уровень АМГ в пределах референсных значений наблюдался только у 9 из 28 обследованных женщин. Me уровня АМГ составила 0,19 [0,4; 1,9]. В ходе данного исследования корреляции уровня АМГ с уровнем гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) не обнаружено, однако выявлена значимая связь между уровнем АМГ и возрастом пациентки на момент проведения ПХТ (p=0,003).

У мужчин доказанные репродуктивные нарушения имели 17 обследованных (55%). Частота развития гипогонадизма коррелировала с возрастом пациента на момент лечения и суммарным объемом яичек (r=0,529; p=0,02). Me уровня ингибина B в обследованной когорте (n=31)

Таблица 2. Сравнение ростовых показателей, распространенности эндокринных и костных нарушений в исследуемых группах

	I группа	II группа	Достоверность различий, p
SDS конечного роста	Me -1,6 [-2,5; -0,2]	Me 0,4 [-0,1; 0,8]	<0,001
Частота СТГ-дефицита, n (%)	31 (84%)	17 (77%)	0,074
Частота гипокортицизма, n (%)	13 (35%)	9 (41%)	0,463
Частота гипотиреоза, n (%)	25 (68%)	14 (64%)	0,644
Частота гипогонадизма, n (%)	26 (70%)	10 (45%)	0,022
Частота развития остеопенических состояний, n (%)	33 (89%)	2 (9%)	<0,001

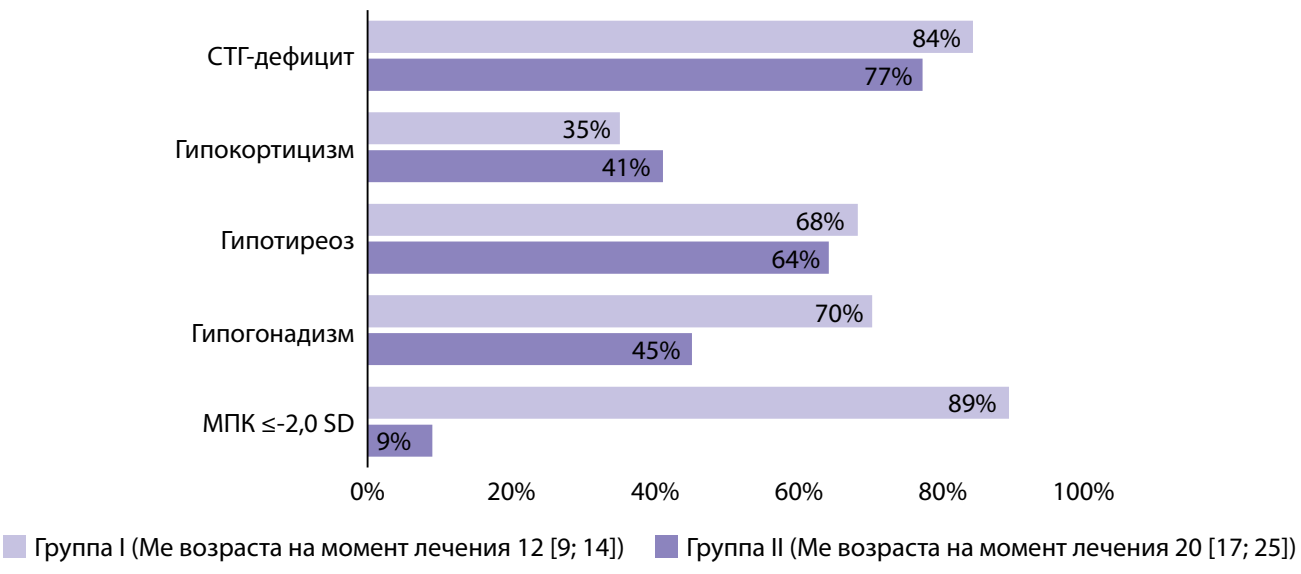

Рисунок 2. Распространенность отдаленных последствий комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга.

составила 42 нг/мл (от 10 до 183). Наблюдалась положительная корреляция между уровнем ингибина B и объемом яичек (r=0,464; p=0,02).

Ни у одного из обследованных в анамнезе не было зарегистрировано низкотравматичных переломов. При этом снижение костной массы относительно возрастной нормы по результатам DXA (Z-критерий ≤-2,0 SD) в поясничном отделе позвоночника (LI–LIV) выявлено у 35 из 59 пациентов (59%). Установлено, что лица, пролеченные в детском возрасте, достоверно чаще имели выраженное снижение МПК в сравнении с теми, кто лечился в более старшем возрасте (p<0,001) (см. табл. 2, рис. 2). Показатели МПК в обеих группах в целом варьировали от +0,8 SD до -4,2 SD (табл. 3). Обнаружена умеренная корреляция между МПК в поясничном отделе позвоночника на момент обследования и уровнем эстрадиола в крови у женщин (r=0,596; p<0,05) и тестостерона у мужчин (r=0,472; p<0,05). Выявлена прямая зависимость МПК от возраста на момент заболевания (r=0,781; p<0,01) (рис. 3). Проекционная МПК в исследуемых участках скелета была доступна только для 14 пациентов и составила от 0,656 до 1,114 г/см^2. Изменения уровня ПТГ не было ни у одного из обследованных пациентов, однако нами обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ПТГ и МПК (r=-0,374; p=0,045).

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная терапия злокачественных опухолей головного мозга является крайне агрессивным фактором и неизбежно приводит к развитию отдаленных последствий, в том числе к значительным патологическим изменениям со стороны эндокринной системы и костной ткани. В обследованной нами когорте пациентов наиболее частыми эндокринными расстройствами оказались соматотропная недостаточность, гипогонадизм и гипотиреоз различной этиологии. Нарушения со стороны эндокринной системы могут развиваться как во время лечения, так и непосредственно после его окончания, но гораздо чаще — в отдаленном периоде после завершения комбинированной терапии [10]. В первую очередь это связано с особенностями лучевой терапии. Выраженность гормонального дефицита и степень тяжести в основном зависят от суммарной дозы и области облучения, времени, прошедшего после окончания лучевой терапии, а также возраста пациента на момент проведения лечения [11].

СТГ-недостаточность является одним из первых проявлений постлучевого гипопитуитаризма [12]. Согласно литературным данным, лучевая терапия в СОД 30–50 Гр при облучении всего объема головного мозга в 50–100% случаев сопровождается развитием недостаточности ГР [13, 14]. В нашем исследовании дефицит СТГ, уровень которого крайне важен, в том числе для достижения пиковой костной массы [15], также встречался очень часто — в 81% случаев (по результатам пробы с ИГГ).

Недостаточность ГР — один из важнейших факторов снижения линейного роста у детей после КО. Согласно проведенным исследованиям, заместительная терапия препаратами рГР у таких пациентов может предотвратить

Таблица 3. Минеральная плотность костной ткани у пациентов после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и подростковом возрасте

	Группа I	Группа II	Достоверность различий, p
Количество пациентов	37	22	
Значения МПК LI–LIV (SD)	от -4,2 до +0,1	от -1,9 до +0,8	
Медиана	-2,75	-1,0	<0,001

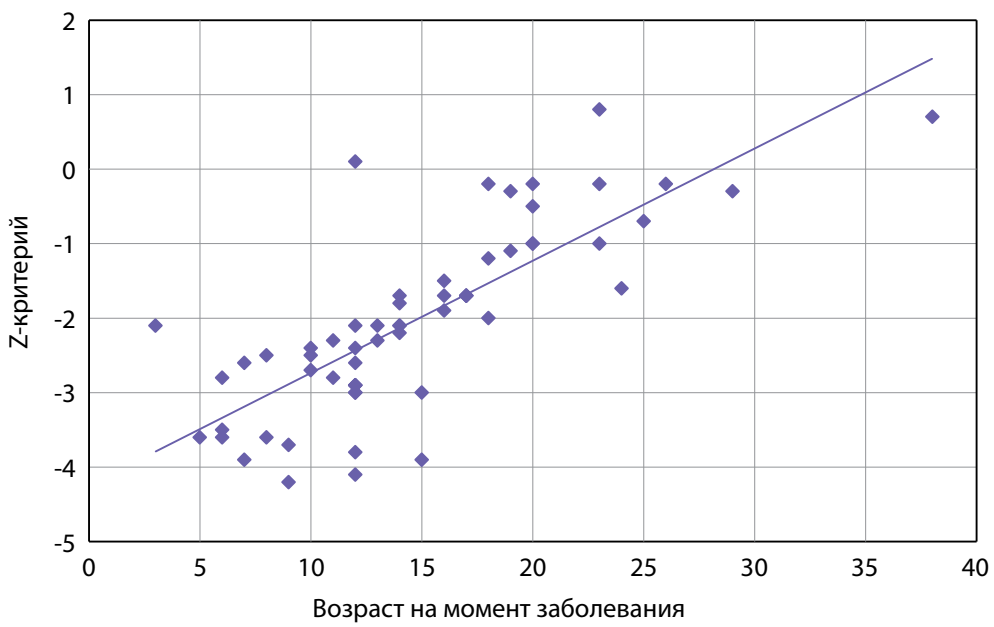

Рисунок 3. Зависимость минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (LI–LIV) от возраста на момент заболевания (r=0,781; p<0,01).

дальнейшее возможное снижение темпов роста [16]. Помимо этого, на динамику роста оказывает влияние возраст на момент лечения [17]. Как показало наше исследование, конечный рост обследованных, пролеченных в более позднем возрасте, оказался статистически значимо выше, как и достижение ими целевого роста. Нормальный конечный рост имеет большое влияние на качество жизни и социальную адаптацию пациентов во взрослой жизни. В связи с этим детям с диагностированным дефицитом гормона роста крайне важно своевременное (до закрытия зон роста) назначение заместительной терапии препаратами рГР. Однако длительность ремиссии для принятия решения о назначении рГР является предметом дискуссии. Общепринятым считается назначение рГР через 2 года стойкой ремиссии, особенно если лечение было проведено в детском возрасте [10]. До назначения препаратов рГР пациенты с гипопитуитаризмом должны быть компенсированы по гипокортицизму и гипотиреозу.

Одним из осложнений комбинированного лечения опухолей головного мозга является снижение МПК, представляющее сложную многофакторную проблему. Хирургическое лечение само по себе не оказывает влияния на структуру кости. Потеря костной массы обусловлена последующей лучевой терапией и ПХТ. КСО в сочетании с ПХТ приводят к дефициту СТГ и гипогонадизму, что сопровождается развитием остеопенических состояний [18]. В современных протоколах активно используются химиотерапевтические препараты, оказывающие токсический эффект, в том числе на костную ткань, за счет подавления ростовых процессов, нарушения микроархитектоники кости и снижения ее минеральной плотности [19]. Кроме того, ПХТ напрямую снижает продукцию ИФР-1 в печени, нарушая при этом его влияние на ростовую пластинку [20]. Гипогонадизм в исходе противоопухолевой терапии может привести к тяжелым формам остеопороза. Дефицит половых гормонов сопровождается повышением активности остеокластов, запуская фазу быстрой потери костной массы [21]. Недостаточное питание и мальабсорбция во время лечения влекут за собой дефицит кальция и витамина D вследствие снижения их потребления и всасывания в кишечнике. Баланс кальция в крови восстанавливается путем поступления кальция из костей, усиливая таким образом снижение МПК [22].

Развитие остеопенических состояний в отдаленном периоде лечения злокачественных опухолей головного мозга у детей было описано в сравнительно небольшом количестве зарубежных работ [23–28], однако похожих исследований в отечественной литературе найти не удалось.

В нашем исследовании снижение МПК в поясничном отделе позвоночника в отдаленном периоде наблюдения выявлено в 59% случаев. Высокая распространенность остеопенических состояний определяет актуальность и необходимость изучения данной проблемы с целью оптимизации ранней диагностики для предотвращения тяжелых осложнений в будущем. Учитывая, что у пациентов с опухолями головного мозга, особенно с локализацией в области задней черепной ямки и мозжечка, нередко наблюдается атаксия, проявляющаяся расстройствами поддержания равновесия и ходьбы, пошатыванием и нарушениями координации движений [29], в сочетании со сниженной МПК существенно увеличивается риск переломов даже в молодом возрасте.

Результаты проведенного исследования показали прямую зависимость МПК обследованных от уровня половых гормонов (эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин) и возраста на момент проведения лечения. Пубертатный возраст является критическим периодом в формировании костной системы, поскольку около половины пиковой костной массы формируется именно в подростковом возрасте [30]. Очевидно, что при гипогонадизме в детском и молодом возрасте нарушается набор пиковой костной массы. Недостаточное накопление костной массы в первые 20 лет жизни может привести к раннему развитию остеопороза и, как следствие, к низкотравматическим переломам у взрослых. Доказано, что в случае снижения костной массы относительно возрастной нормы на 5–10% в подростковом возрасте риск перелома шейки бедра в пожилом возрасте возрастает почти на 50% [31]. Таким образом, подавляющее большинство обследованных нами пациентов входят в группу риска по развитию тяжелых осложнений остеопороза в будущем.

Необходимо учитывать, что в норме костная масса достигает своего пика примерно в 25–30 лет, тогда как лечение опухолей головного мозга в основном приходится на детский и подростковый возраст (рис. 4).

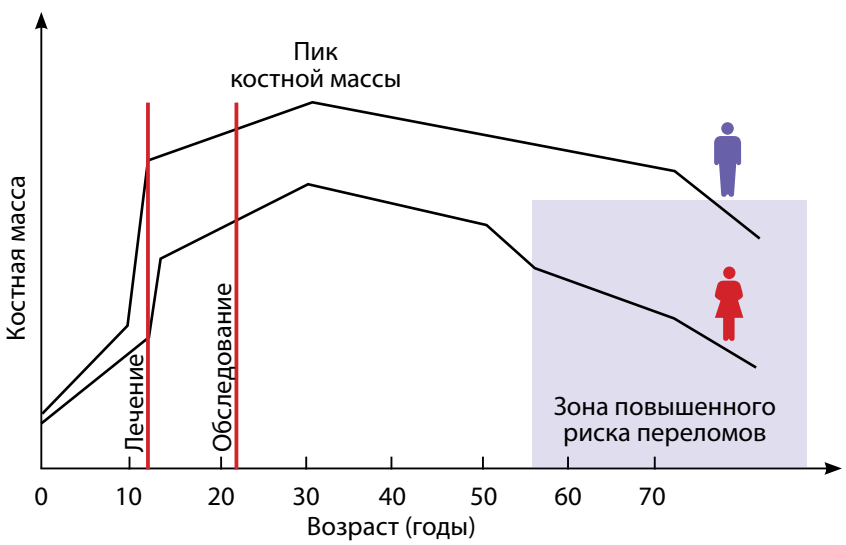

Рисунок 4. Изменение минеральной плотности кости в разные возрастные периоды [37].

Согласно последним рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD), только в случае снижения МПК ≤-2,0 SD по Z-критерию и наличия клинически значимых переломов крупных костей скелета или при наличии как минимум одного зарегистрированного компрессионного перелома тела позвонка в анамнезе, независимо от показателей DXA, можно говорить об остеопорозе и рассмотрении вопроса о назначении соответствующего лечения [32]. Подобные изменения у пациентов, перенесших противоопухолевое лечение, необходимо трактовать как вторичный остеопороз (СТГ-дефицит, гипогонадизм). При отсутствии низкотравматичных переломов диагноз «остеопороз», нередко выставляемый молодым пациентам только на основании результатов DXA, неправомочен. Можно говорить только о снижении МПК ниже ожидаемых значений.

Полученные результаты демонстрируют необходимость оптимизации алгоритма диагностики и своевременной профилактики патологических изменений костной ткани у пациентов после лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте. На сегодняшний день отсутствуют официальные рекомендации по скринингу и лечению остеопороза у детей, в том числе после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга. Перспективными представляются проведение подробного анализа состояния метаболизма костной ткани, оценка качества и микроархитектоники кости, в том числе с использованием трабекулярного костного индекса (Trabecular Bone Score, TBS), позволяющего оценить микроструктуру костной ткани на основании данных, полученных в ходе проведения стандартной DXA поясничного отдела позвоночника [33].

С целью проведения ранней диагностики представляется оправданным введение обязательного измерения костной плотности. Исследование МПК методом DXA целесообразно не ранее чем через 2 года после завершения лечения основного заболевания [8]. При наличии болевого синдрома в спине необходимо направление пациента на рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника (ThIV–LV) в боковой проекции.

Несмотря на высокую распространенность остеопенических состояний у пациентов, перенесших комбинированное лечение опухоли головного мозга в детском и молодом возрасте, вопрос о выборе медикаментозной терапии остается одной из наиболее актуальных и дискутабельных проблем в педиатрии. Назначение доступной на сегодняшний день в Российской Федерации антирезорбтивной терапии бисфосфонатами, деносумабом (рекомбинантное моноклональное IgG2 антитело к RANKL) [34, 35], анаболической терапии терипаратидом (рекомбинантный человеческий ПТГ [rhPTH (1–34)]) нецелесообразно ввиду низкой доказательной базы по критериям безопасности и эффективности у молодых пациентов, а также наличия противопоказаний: возраст <18 лет — для назначения бисфосфонатов [34], незакрытые зоны роста и облучение в анамнезе — для терапии терипаратидом [36]. Таким образом, грамотный выбор медикаментозной терапии, продолжительности лечения является непростой и ответственной задачей, которая должна решаться индивидуально в конкретной клинической ситуации с учетом выраженности потери МПК, наличия осложнений и совокупности факторов риска. По всей видимости, своевременное назначение заместительной терапии половыми гормонами и ГР в метаболических дозах у взрослых может стать оптимальным методом повышения МПК.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность эндокринных нарушений после перенесенного комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте крайне высока, что требует обязательного участия эндокринолога в пожизненном наблюдении за данными пациентами.

2. Учитывая высокую распространенность остеопенических состояний после перенесенного комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга, целесообразно проведение регулярного исследования костной плотности методом DXA после завершения лечения основного заболевания.

3. Своевременное назначение заместительной терапии половыми гормонами и ГР может стать оптимальным методом профилактики изменений костной ткани после лечения злокачественных заболеваний у молодых пациентов.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определенные ограничения исследования связаны с ретроспективной оценкой имеющейся медицинской документации, одномоментным срезом данных. Принимая во внимание, что в исследование были включены пациенты с длительностью ремиссии от 2 лет, недостаточность ГР на момент проведения обследования у некоторых лиц могла еще не развиться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы во всем мире увеличивается популяция взрослых, пролеченных в детском и молодом возрасте от онкологического заболевания, что неизбежно приводит к необходимости своевременной диагностики, адекватного лечения и, главное, профилактики отдаленных последствий химиолучевой терапии. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости ежегодного и пожизненного наблюдения пациентов на предмет выявления отдаленных последствий лечения. Изучение особенностей костного метаболизма после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга позволит оптимизировать раннюю диагностику для предотвращения дальнейшей потери костной массы, снижения прочности кости и риска переломов. Особенно актуальной является разработка стандартов обследования данных пациентов и схем коррекции выявленных костных нарушений. Целесообразны назначение препаратов кальция и витамина D в период ЛТ, ПХТ и сразу после их окончания, динамический контроль уровня половых гормонов, состояния фосфорно-кальциевого обмена, своевременное назначение заместительной терапии с целью компенсации выявленных нарушений, минимизации негативного влияния данных факторов на состояние МПК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Голоунина О.О. — сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание основного текста статьи; Павлова М.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, ведение пациентов, редактирование текста рукописи; Белая Ж.Е. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи; Ким Е.И. — сбор материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных; Глинкина И.В., Моргунова Т.Б., Мазеркина Н.А., Желудкова О.Г. — редактирование текста рукописи; Фадеев В.В. — научное руководство проводимого исследования, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каприн А.Д. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. — 250 с. [Kaprin A.D. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Ed. by AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena 2019; 250 p. (In Russ.)].
2. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1265-1278. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz164
3. Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;24(4):353-363. doi: https://doi.org/10.3171/2019.5.PEDS18381
4. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(7):301-311. doi: https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0010
5. Губернаторова Е.Е., Павлова М.Г., Мельниченко Г.А., и др. Эндокринные и репродуктивные нарушения у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 18-23. [Gubernatorova EE, Pavlova MG, Melnichenko GA, et al. Endocrine and reproductive abnormalities in the men treated for medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia in the childhood. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):18–23. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl201460118-23
6. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-820. doi: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70867-1
7. Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):189-201. doi: https://doi.org/10.1007/s00401-013-1213-7
8. Ким Е.И., Голоунина О.О., Павлова М.Г., и др. Влияние комплексной терапии медуллобластомы в детском и подростковом возрасте на минеральную плотность костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 27-33. [Kim EI, Golounina OO, Pavlova MG, et al. Effect of complex therapy of medulloblastoma in childhood and adolescence on bone mineral density. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(4):27-33. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12350
9. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-1609. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179
10. van Iersel L, Li Z, Srivastava DK, et al. Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Health Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6101-6115. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2019-00834
11. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., и др. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2013. — Т. 9. — №3.— С. 15-20. [Bobrova EI, Pavlova MG, Sotnikov VM, et al. Hypopituitarism after radiotherapy for childhood malignant tumors. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2013;9(3):15-20. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/ket20139315-20
12. Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилов А.В., и др. Недостаточность гормона роста и метаболические нарушения у пациентов после лучевой и полихимиотерапии злокачественных опухолей задней черепной ямки // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 62. — №2. — С. 12-24. [Tselovalnikova TY, Pavlova MG, Zilov AV, et al. Growth hormone deficiency and metabolic disorders after radiotherapy and chemotherapy of malignant tumors of the posterior cranial fossa. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):12-24. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl201662212-24
13. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):465-472. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-12-1043
14. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior Hypopituitarism in Adult Survivors of Childhood Cancers Treated With Cranial Radiotherapy: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):492-500. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7933
15. Yang H, Yan K, Yuping X, et al. Bone microarchitecture and volumetric bone density impairment in young male adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(2):145-153. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-18-0711
16. Rodari G, Cattoni A, Albanese A. Final height in growth hormone-deficient childhood cancer survivors after growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):209-217. doi: https://doi.org/10.1007/s40618-019-01102-w
17. Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилов А.В., и др. Нарушения роста и метаболические расстройства у пациентов, перенесших лечение онкологических заболеваний в детстве // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №5. — С. 62-63. [Tselovalnikova TY, Yudina AE, Pavlova MG, et al. Growth disturbances and metabolic disorders in childhood cancer survivors. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(5):62-63. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl201662562-63
18. D'Oronzo S, Stucci S, Tucci M, Silvestris F. Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): Pathogenesis and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):798-808. doi: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.003
19. Sabir S, Akhtar MF, Saleem A. Endocrine disruption as an adverse effect of non-endocrine targeting pharmaceuticals. *Environ Sci Pollut Res*. 2019;26(2):1277-1286. doi: https://doi.org/10.1007/s11356-018-3774-4
20. Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;519(2):111052. doi: https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111052
21. Chemaitilly W, Cohen LE. Diagnosis of endocrine disease: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):R183-R203. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-17-0054
22. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rogowska E, et al. Decreased bone mineral density and alteration in biochemical bone metabolism markers in children affected by bone tumors after completion of therapy. *Neoplasma*. 2015;62(02):288-294. doi: https://doi.org/10.4149/neo_2015_034
23. Petraroli M, D'Alessio E, Ausili E, et al. Bone mineral density in survivors of childhood brain tumours. *Child's Nerv Syst*. 2006;23(1):59-65. doi: https://doi.org/10.1007/s00381-006-0175-7
24. Pietilä S, Sievänen H, Ala-Houhala M, et al. Bone mineral density is reduced in brain tumour patients treated in childhood. *Acta Paediatr*. 2006;95(10):1291-1297. doi: https://doi.org/10.1080/08035250600586484
25. Kang MJ, Lim JS. Bone mineral density deficits in childhood cancer survivors: Pathophysiology, prevalence, screening, and management. *Korean J Pediatr*. 2013;56(2):60. doi: https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.2.60

26. Wilson CL, Ness KK. Bone Mineral Density Deficits and Fractures in Survivors of Childhood Cancer. *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11(4):329-337. doi: https://doi.org/10.1007/s11914-013-0165-0
27. Remes TM, Arikoski PM, Lähteenmäki PM, et al. Bone mineral density is compromised in very long-term survivors of irradiated childhood brain tumor. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(5):665-674. doi: https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1431401
28. Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, et al. Bone density in post-pubertal adolescent survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(6):959-963. doi: https://doi.org/10.1002/pbc.23300
29. Hartley H, Pizer B, Lane S, et al. Incidence and prognostic factors of ataxia in children with posterior fossa tumors. *Neuro-Oncology Pract*. 2019;6(3):185-193. doi: https://doi.org/10.1093/nop/npy033
30. Hart NH, Newton RU, Tan J, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(3):347-371.
31. Делягин В.М. Снижение костной плотности в разные возрастные периоды (многогранность проблемы) // *Медицинский совет*. — 2012. — № 2. — С. 94-99. [Delyagin VM. Snizhenie kostnoy plotnosti v raznye vozrastnye periody (mnogogrannost' problemy). *Meditsinskiy sovet*. 2012;(2):94-99 (In Russ.)].
32. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):453-471. doi: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.001
33. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Трабекулярный костный индекс — неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т. 44. — №2. — С. 462-476. [Tsoriev TT, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Trabecular bone score — a non-invasive analytical method to evaluate bone quality based on dual-energy absorptiometry. Perspectives of its use in clinical practice. *Al'm Klin Med*. 2016;44(4):462-476. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476.
34. Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 66-73. [Golounina OO, Belaya ZE. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66-73. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200102
35. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — №2. — С. 23-26. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Novye napravleniya v terapii osteoporoza — primenenie monoklonal'nykh chelovecheskikh antital k RANKL (Denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(2):23-26. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26
36. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 32-40. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Anabolicheskaya terapiya osteoporoza. Teriparatide: effektivnost', bezopasnost' i oblast' primeneniya. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(2):32-40. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/osteo2013232-40
37. Kralick AE, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:99. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00099

Рукопись получена: 29.09.2020. Одобрена к публикации: 20.12.2020. Опубликована online: 08.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Голоунина Ольга Олеговна** [**Olga O. Golounina**]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; e-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2320-1051; eLibrary SPIN: 7793-2123

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н. [Maria G. Pavlova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6073-328X; eLibrary SPIN: 2205-1288; e-mail: mgp.med@gmail.com
Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6674-6441; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com
Ким Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Kim]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7879-8495; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru
Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Glinkina, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8505-5526; eLibrary SPIN: 2731-2400; e-mail: irina_glinkina@rambler.ru
Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н. [Tatiana B. Morgunova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1500-1586; eLibrary SPIN: 3705-8599; e-mail: tanmorgun@mail.ru
Мазеркина Надежда Александровна, д.м.н. [Nadezhda A. Mazerkina, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0428-0498; eLibrary SPIN:1012-2923; e-mail: nmazer@nsi.ru
Желудкова Ольга Григорьевна, д.м.н., профессор [Olga G. Zheludkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8607-3635; eLibrary SPIN: 4850-7788; e-mail: clelud@mail.ru
Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3026-6315; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Голоунина О.О., Павлова М.Г., Белая Ж.Е., Ким Е.И., Глинкина И.В., Моргунова Т.Б., Мазеркина Н.А., Желудкова О.Г., Фадеев В.В. Функциональное состояние эндокринной системы и минеральная плотность костной ткани в отдаленном периоде после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2021 — Т. 67. — №1. — С. 31-40. doi: https://doi.org/10.14341/probl12680

TO CITE THIS ARTICLE:

Golounina OO, Pavlova MG, Belaya ZE, Kim EI, Glinkina IV, Morgunova TB, Mazerkina NA, Zheludkova OG, Fadeev VV. Endocrine late-effects and bone mineral density after combined treatment of malignant brain tumors. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):31-40. doi: https://doi.org/10.14341/probl12680

АПРОБАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ РУССКОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ — PHPQoL

© И.Н. Гладкова, В.Ф. Русаков, Р.А. Черников, Ю.В. Карелина, Т.П. Никитина, С.М. Ефремов, Т.И. Ионова*

Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Оценка качества жизни до и после хирургического лечения при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) может быть использована для комплексной оценки эффекта терапии, а также мониторинга состояния больного после операции, в том числе в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ. Целью исследования являлась валидация русской версии опросника PHPQoL для оценки качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) и его апробация в отечественной популяции больных ПГПТ с целью дальнейшего применения в клинической практике и научных исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В соответствии с международными стандартами проведены процедура языковой и культурной адаптации опросника PHPQoL, а также тестирование в фокусной группе больных ПГПТ с последующей оценкой психометрических свойств инструмента — надежности, валидности и чувствительности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследовании участвовали 65 больных ПГПТ (средний возраст — 52,3±10,5 года, 97% — женщины), из которых у 67,7% установлена манифестная форма заболевания, у 35,4% пациентов имелась умеренная или тяжелая форма гиперкальциемии. Все пациенты заполняли валидированную нами русскую версию опросника PHPQoL до паратиреоидэктомии. Треть пациентов заполнили опросник повторно через 3 мес после операции. В ходе апробации опросника продемонстрированы высокие показатели его внешней и содержательной валидности, а также показана устойчивая структура инструмента, свидетельствующая об удовлетворительной конструктной валидности опросника. Также показана способность опросника определять различия показателей симптомов/проблем ПГПТ между пациентами в зависимости от выраженности клинических признаков заболевания и в процессе лечения. Продемонстрирован положительный эффект хирургического лечения на качество жизни больных ПГПТ после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о надежности, валидности и чувствительности русской версии опросника PHPQoL и приемлемости его дальнейшего использования в научных исследованиях и клинической практике в отечественной эндокринологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; качество жизни; опросник PHPQoL; русская версия.

VALIDATION AND TESTING OF THE RUSSIAN VERSION OF PHPQoL QUESTIONNAIRE FOR QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (PHPT)

© Inna N. Gladkova, Vladimir F. Rusakov, Roman A. Chernikov, Yulia V. Karelina, Tatiana P. Nikitina, Sergey M. Efremov, Tatiana I. Ionova*

Saint Petersburg State University Hospital, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Quality of life (QoL) assessment before and after surgical treatment in patients with primary hyperparathyroidism (PHTP) may be useful for comprehensive evaluation of the treatment effect, as well as for monitoring of the patient' condition after surgery, including in real clinical practice.

AIM: The aim of the study was to validate and test the Russian version of the PHPQoL questionnaire for assessment of the quality of life (QoL) in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) for further application in clinical practice and research in Russia.

MATERIALS AND METHODS: The linguistic and cultural adaptation of the PHPQoL questionnaire was carried out in accordance with international guidelines. Psychometric properties of the tool, namely, its reliability, validity and sensitivity were tested in the focus group of patients with PHPT

RESULTS: In the whole, 65 patients with PHPT were involved into the study (mean age — 52.3 ± 10.5 years, 97% — women): 67.7% patients were symptomatic, 35.4% patients had moderate or severe hypercalcemia. All the patients filled out the Russian version of PHPQoL before parathyroidectomy. One third of patients filled out the Russian version of PHPQoL twice — before surgery and 3 months after surgery. Satisfactory external and content validity of the Russian version of PHPQoL was demonstrated. Its stable structure confirmed satisfactory construct validity of the questionnaire. The ability of the tool to determine differences in severity of symptoms/problems due to PHPT before and after treatment was revealed. The positive effect of the surgery on QoL in PHPT patients was shown.

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 17.12.2020. Accepted: 19.01.2021.

CONCLUSION: The results obtained during the study confirm that the Russian version of PHPQoL is a reliable, valid and sensitive tool. Feasibility and applicability of its use in research and clinical practice in Russian endocrinology settings has been demonstrated.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; quality of life; PHPQoL questionnaire; Russian version.

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, которое характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. В Российской Федерации отсутствует единый регистр заболеваемости ПГПТ, однако проведенные в странах Западной Европы и Северной Америки эпидемиологические исследования показали, что ПГПТ занимает по частоте 3-е место после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Распространенность ПГПТ среди взрослого населения в популяции около 1%, чаще болеют женщины старше 55 лет — до 2% [2]. Манифестная форма заболевания характеризуется полиорганностью поражения. Для манифестной формы ПГПТ типичны патологические изменения в костях — с развитием гиперпаратиреоидной остеодистрофии, почках — в виде нефролитиаза и нефрокальциноза. Также наблюдаются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта с развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Для пациентов со всеми формами ПГПТ характерна более высокая сердечно-сосудистая смертность вследствие прогрессирования атеросклероза и артериальной гипертензии.

Гораздо меньше известны и требуют дальнейшего изучения вопросы о распространенности и характере патологических изменений со стороны нервно-психической сферы. К ним относятся интеллектуально-мнестические расстройства, депрессия, неустойчивость настроения и др. [1, 3–5].

Наряду с манифестной, значительно чаще встречается мягкая (малосимптомная, бессимптомная) форма ПГПТ, при которой отсутствуют характерные для манифестной формы проявления со стороны костей, почек и внутренних органов. Несмотря на то что некоторые пациенты с мягкой формой ПГПТ рассматриваются как «бессимптомные», у них, тем не менее, могут иметь место различные проблемы, связанные с заболеваниями, которые способствуют ухудшению качества жизни больных и которые целесообразно оценивать и мониторировать [6].

Хирургическое лечение является радикальным и наиболее эффективным методом лечения ПГПТ [7, 8]. По данным ряда исследований показано, что паратиреоидэктомия (ПТЭ) приводит к улучшению показателей качества жизни у больных ПГПТ [9–13]. Использование информации, полученной напрямую от пациента, при анализе клинических проявлений заболевания и оценке динамики симптомов в процессе лечения способствует реализации пациентоориентированного подхода при ведении больных ПГПТ. Оценка качества жизни до и после хирургического лечения при ПГПТ может быть использована для комплексной оценки эффекта терапии, а также мониторинга состояния больного после операции, в том числе, в реальной клинической практике.

В этой связи представляется актуальным мониторинг качества жизни и симптомов у больных ПГПТ с использованием стандартизированных опросников. Одним из стандартизированных опросников для оценки качества жизни у больных ПГПТ, в том числе до и после хирургического лечения, является опросник для оценки качества жизни при гиперпаратиреозе — PHPQoL [14]. Опросник содержит 16 вопросов, 9 из которых касаются физического функционирования больного, а 7 — эмоционального функционирования. Варианты ответов представляют собой баллы по шкале Ликерта для оценки того, как часто беспокоила пациента та или иная проблема в течение последнего месяца (0 баллов — проблема беспокоила все время, 4 балла — проблемы никогда не было). Сумму баллов по шкалам Ликерта для 16 вопросов преобразуют с помощью процедуры стандартизации в суммарный показатель качества жизни, значения которого могут варьировать от 0 до 100 — чем выше суммарный балл, тем лучше качество жизни. Таким же способом рассчитывается физический компонент качества жизни (стандартизированная сумма баллов по первым 9 вопросам опросника) и психический компонент качества жизни (стандартизированная сумма баллов по остальным 7 вопросам опросника).

Согласно данным проведенных исследований, опросник PHPQoL является надежным, валидным и чувствительным инструментом для оценки симптомов и проблем у больных ПГПТ, в том числе для мониторинга состояния пациентов после операции и оценки эффекта хирургического лечения, при разной степени клинических проявлений заболевания [15, 16]. Так, в работе Webb S.M. и соавт. с помощью опросника PHPQoL изучали качество жизни пациентов с ПГПТ [15]. Всего в исследование включено 183 больных. Группу А (n=104, средний возраст — 60 лет, мужчины/женщины — 23/81, средняя длительность времени от момента постановки диагноза до операции — 1,7 года) составили пациенты, которым проведено медикаментозное или оперативное лечение; группу Б (n=78, средний возраст — 63 года, мужчины/женщины — 14/64, средняя длительность времени от момента постановки диагноза до операции — 1,7 года) — пациенты, находящиеся в стабильном состоянии и не требующие лечения. В результате исследования продемонстрировано, что показатели качества жизни пациентов с ПГПТ после начала медикаментозного лечения или после операции улучшаются, согласно данным опросника PHPQoL, уже через 3 мес, и положительные изменения сохраняются через 6 и 12 мес [15]. В недавно проведенном исследовании Somuncu E. и соавт., в котором приняли участие 50 пациентов с ПГПТ (средний возраст — 60 лет, мужчины/женщины — 8/33, средняя длительность времени от момента постановки диагноза до операции — 11 мес) с помощью опросников PHPQoL и SF-36 показано значимое улучшение качества жизни пациентов через 12 мес после ПТЭ [16]. В настоящее время, по данным литературных источников, имеются версии опросника PHPQoL на английском

и датском языках. С учетом большого практического значения применения данного опросника в научных исследованиях и клинической практике при ведении пациентов с ПГПТ представляется своевременной валидация русской версии PHPQoL.

Разработка опросника на другом языке состоит из двух этапов. На первом этапе проводится языковая и культурная адаптация, на втором — оценка психометрических свойств (валидация) созданного опросника. Языковая и культурная адаптация опросников — это многоступенчатый процесс создания эквивалентного оригиналу инструмента на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции. Данный процесс выполняется не только специалистами, но предполагает также участие пациентов. Качество проведения данного этапа определяет в дальнейшем психометрические свойства инструмента [17]. После проведения этих двух этапов опросник PHPQoL может быть рекомендован для применения в научных исследованиях и клинической практике у больных ПГПТ в России.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования — языковая и культурная адаптация и валидация русской версии опросника PHPQoL и его апробация в популяции больных ПГПТ с целью его дальнейшего применения в клинической практике и научных исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводили в период с сентября 2019 г. по октябрь 2020 г. на базе отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

Методы

На первом этапе исследования провели процедуру языковой и культурной адаптации русской версии опросника PHPQoL после получения разрешения от автора опросника S.M. Webb (Отдел эндокринологии госпиталя Сант Пау, Барселона). Для перевода и адаптации использовали англоязычную версию опросника PHPQoL. Перевод, языковую и культурную адаптацию опросника PHPQoL проводили в соответствии с современными международными рекомендациями. Этапы создания русской версии опросника PHPQoL представлены на рисунке 1.

Процедуру создания русской версии опросника PHPQoL осуществляли таким образом, чтобы обеспечить эквивалентность финальной версии опросника оригиналу и адаптировать опросник к этнолингвистическим особенностям популяции. Результаты перевода и адаптации позволили получить русскую версию опросника, которая соответствовала оригиналу по следующим параметрам: функциональная эквивалентность, структурная эквивалентность, операционная эквивалентность.

Тест-версию PHPQoL проверяли в фокусной популяции пациентов с ПГПТ в процессе индивидуального интервьюирования. В зарубежных рекомендациях этот этап называют когнитивным дебрифингом [17]. Данный этап состоит в тестировании опросника в рамках создания его русской версии на основании мнения пациентов. Цель тестирования (когнитивного дебрифинга) русской версии PHPQoL — максимально приблизить концепцию инструмента к культурным и языковым традициям и особенностям популяции больных ПГПТ в России. Интервьюирование (тестирование) больных проводили на базе отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ после подписания пациентами информированного согласия. Ключевыми аспектами при тестировании PHPQoL в процессе интервьюирования пациентов по каждому пункту опросника являлись:

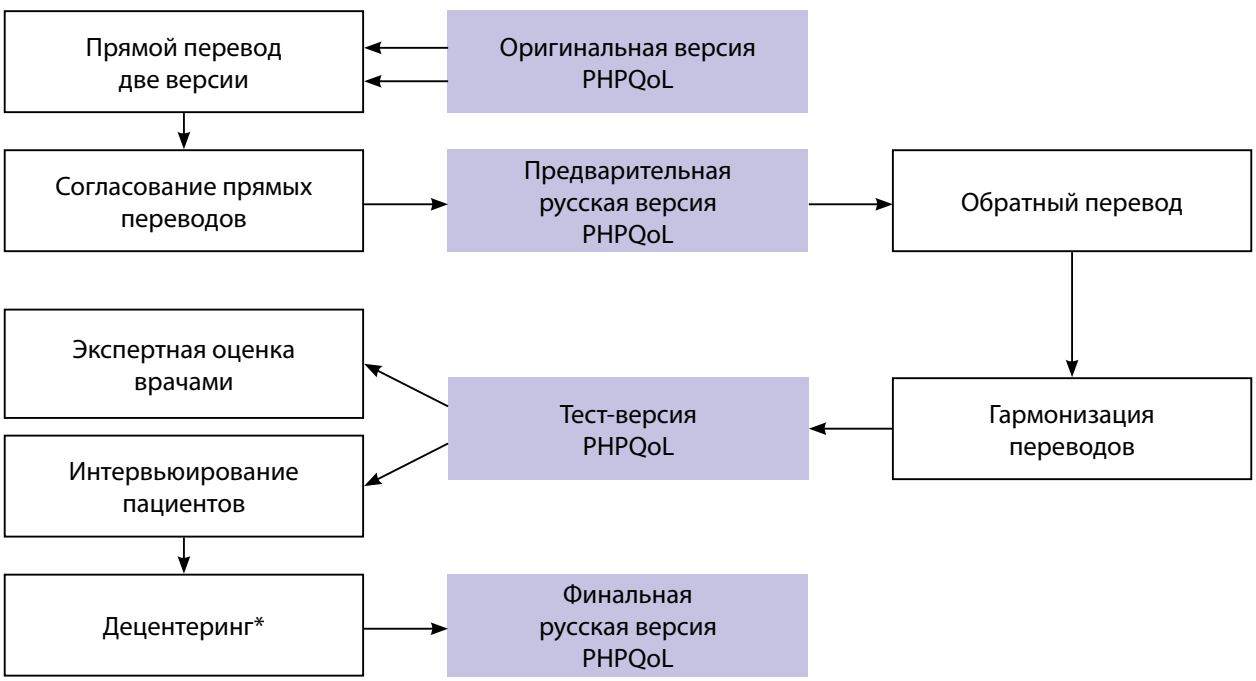

Рисунок 1. Этапы языковой и культурной адаптации опросника PHPQoL в рамках создания русской версии инструмента.
***Примечание:** децентеринг — это внесение изменений в опросник по результатам интервьюирования.

- понятность формулировки;
- наличие/отсутствие ли дискомфорта при выборе ответа;
- легкость оценки той или иной проблемы.

В рамках этого этапа также проверяли *внешнюю валидность* русской версии опросника PHPQoL — на основании мнения пациентов, а также *содержательную валидность* — на основании мнения специалистов-эндокринологов. Показатели внешней валидности оценивали по отдельным категориям: понятности, легкости и удобству и полноте оценки, а также по общему (среднему) показателю валидности. При оценке содержательной валидности определяли понятность, легкость и удобство оценки, а также общую информативность опросника на основании мнения специалистов.

На втором этапе работы провели апробацию русской версии опросника PHPQoL в группе больных ПГПТ, которым показано хирургическое лечение с проведением ПТЭ с оценкой психометрических свойств инструмента. В рамках апробации вновь анализировали понятность и легкость заполнения русской версии опросника PHPQoL пациентами, оценивали качество данных при заполнении опросника, а также определяли суммарный балл качества жизни по опроснику в фокусной популяции больных ПГПТ.

В исследование включали пациентов 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ПГПТ, при наличии показаний для проведения хирургического лечения, а также при условии согласия на участие в исследовании и способности пациентов заполнить опросники. Перед началом исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании от каждого пациента. Критериями исключения были следующие — наличие серьезных сопутствующих заболеваний, симптомы которых, по мнению врача, преобладали над симптомами основного заболевания (при декомпенсации хронических заболеваний), а также наличие у пациентов когнитивных нарушений, препятствующих заполнению опросников.

Пациенты заполняли опросник PHPQoL, а также общий опросник оценки качества жизни RAND SF-36 при поступлении на отделение эндокринной хирургии до операции. Для оценки чувствительности опросника к изменению во времени некоторые больные заполняли опросник PHPQoL повторно через 3 мес после ПТЭ. Врачи вносили социодемографическую и клиническую информацию в карту больного.

Методы оценки психометрических свойств опросника

Валидация русской версии опросника PHPQoL включала оценку его психометрических свойств — валидности, надежности и чувствительности. Анализ валидности включал оценку конструктной, дискриминантной, критериальной и конвергентной валидности. Конструктную валидность опросника PHPQoL проверяли с помощью изучения его структуры факторным анализом. Анализ надежности проводили с помощью оценки внутреннего постоянства путем вычисления коэффициента α-Кронбаха (коэффициента внутренней согласованности). Дискриминантную валидность оценивали методом известных групп (known-groups method). Для этого сравнивали суммарный балл по опроснику PHPQoL у пациентов с бессимптомной и манифестной формами заболевания. Для оценки критериальной валидности проводили анализ корреляций между суммарным баллом по PHPQoL и количеством испытываемых пациентами симптомов. Конвергентную валидность оценивали с помощью корреляционного анализа между суммарным баллом PHPQoL и шкалами опросника RAND SF-36, который рассматривали как золотой стандарт для оценки качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями. Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов. В результате шкалирования формируются 8 шкал: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье. Показатели по шкалам SF-36 выражают в баллах от 0 до 100; чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Для оценки чувствительности PHPQoL проводили сравнение изменений суммарного показателя по опроснику PHPQoL через 3 мес после операции по сравнению с его значением до операции.

Статистический анализ

Данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического значения, стандартного отклонения, диапазона и процентных долей. При выборе критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывались на характере распределения данных. Проверка нормальности распределения исследуемых выборок проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При сравнении двух групп пользовались критерием сравнения для двух несвязанных выборок — t-критерием Стьюдента. При сравнении показателей в динамике использовали t-критерий Стьюдента для двух связанных выборок. Для анализа структуры опросника PHPQoL проведен разведочный факторный анализ с использованием метода главных компонент и способа вращения варимакс при условии минимального собственного значения фактора ≥1. Для анализа использовали все опросники PHPQoL, в том числе заполненные пациентами в двух точках исследования. Для оценки связи между показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена. Корреляционную связь рассматривали как очень слабую при r=0–0,3, слабую — при r=0,3–0,5, среднюю — при r=0,5–0,7, высокую — при r=0,7–0,9, очень высокую — при r=0,9–1. Все тесты двусторонние, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при уровне $p<0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 23.0 и Statistica 10.0.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (выписка из протокола №08/19 от 15.08.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Языковая и культурная адаптация опросника PHPQoL

Прямой перевод инструмента PHPQoL был выполнен независимо двумя переводчиками, носителями русского языка, которые имели опыт перевода специальной медицинской литературы. В результате были разработаны

два варианта прямого перевода PHPQoL. При создании предварительной тест-версии опросника были выбраны оптимальные формулировки, которые были предложены переводчиками с учетом культурных и этнолингвистических особенностей популяции. Далее предварительная тест-версия PHPQoL была утверждена в ходе заседания экспертного комитета при участии психолога и двух переводчиков, занятых на первом этапе прямого перевода, после чего выполнен ее обратный перевод на английский язык переводчиком — носителем английского языка, обладающим знаниями в области медицины и имеющим высокий уровень знания русского языка. На следующем этапе была осуществлена гармонизация переводов — экспертным комитетом с участием психолога и переводчика, выполнявшего обратный перевод, проведено обсуждение принципиальных расхождений, выявленных между оригинальной версией и обратным переводом, и утверждена тест-версия опросника. На основании экспертных оценок получены высокие показатели содержательной валидности русской версии PHPQoL — понятность, легкость и удобство оценки (для каждого вопроса и для инструмента в целом) и информативность инструмента в целом.

Для тестирования PHPQoL в процедуру интервьюирования были включены 5 пациентов — женщины в возрасте от 39 лет до 61 года, страдающие ПГПТ. В процессе интервьюирования все пациенты отметили ясность изложения и понятность смысла вопросов тест-версии на русском языке, положительное впечатление о предложенном способе оценки проблем, связанных с качеством жизни при данном заболевании, а также соответствие вопросов опросника актуальным проблемам у больных при ПГПТ. В среднем заполнение опросника пациентом составило 4 мин. На основании результатов тестирования PHPQoL при участии пациентов определены три показателя внешней валидности — понятность, легкость и удобство оценки (для каждого симптома и для инструмента в целом), а также полнота оценки (для инструмента в целом). Каждый показатель выражен в баллах от 0 до 1; чем выше показатель, тем лучше внешняя валидность инструмента по данной категории. В целом для русской версии PHPQoL получены высокие показатели внешней валидности: понятность — 1,0 балла, легкость и удобство оценки — 0,86 балла, полнота оценки — 0,9 балла. Общий (средний) показатель внешней валидности составил 0,87 балла. Выявленные в ходе тестирования комментарии пациентов по некоторым вопросам в целом являлись незначительными и были обусловлены, скорее всего, индивидуальными особенностями пациентов и внешними факторами, а не погрешностями перевода.

Таким образом, по результатам тестирования PHPQoL при участии пациентов, а также в ходе экспертной оценки клиницистами была подтверждена приемлемость русской версии PHPQoL, ее соответствие этнолингвистической среде, высокие показатели содержательной и внешней валидности [18]. Образец адаптированной русской версии опросника PHPQoL представлен в Приложении 1.

Апробация опросника PHPQoL с оценкой его психометрических свойств

В апробации русской версии опросника PHPQoL приняли участие 65 больных ПГПТ, средний возраст больных — 52,3±10,5 года, 97% составили женщины. В табл. 1 представлена характеристика выборки.

Среднее значение ионизированного кальция составило 1,5±0,15 ммоль/л, среднее значение паратиреоидного гормона (ПТГ) — 102,1±124,9 пг/мл.

Таблица 1. Характеристика выборки

Показатели	Значение
Общее количество больных, n (%)	65 (100%)
Возраст, среднее значение (стандартное отклонение), лет	52,3 (10,5)
Женщины, n (%)	63 (96,9)
ECOG*, n (%)	
0	21 (32,3)
1	43 (66,2)
2	1 (1,5)
Форма заболевания, n (%)	
Малосимптомная	21 (32,3)
Манифестная	44 (67,7)
Гиперкальциемия, n (%)	
Легкая	42 (64,6)
Умеренная	20 (30,8)
Тяжелая	3 (4,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (53,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	13 (20,0)
Сопутствующие заболевания**, n (%)	41 (63,1)

Примечания: *ECOG — общесоматический статус; **среди сопутствующих заболеваний — патология желудочно-кишечного тракта, n=23 (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит); эндокринная патология, n=11 (карцинома щитовидной железы, эутиреоз, сахарный диабет, аденома гипофиза, ожирение); почечная патология, n=4; патология суставов, n=2; хроническая обструктивная болезнь легких, n=1.

Рассмотрим результаты апробации русской версии опросника PHPQoL в фокусной группе больных ПГПТ. В целом опросник был понятен и не вызывал трудностей в заполнении у подавляющего большинства пациентов. Опросники были заполнены полностью в подавляющем большинстве случаев: пропущенных данных на всем массиве — 0,7%; 86,2% больных ответили на все вопросы опросника, что сопоставимо с данными, полученными при использовании оригинальной версии опросника (88%; S. Webb и соавт., 2016). Полученные результаты свидетельствуют о высоком качестве данных и хорошей заполняемости опросника.

Ниже представлены результаты оценки психометрических свойств русской версии опросника PHPQoL.

Конструктная валидность

Для анализа структуры русской версии опросника PHPQoL был проведен разведочный факторный анализ с использованием метода главных компонент и способа вращения варимакс по критерию каменистой осыпи. Анализ структуры опросника проведен с использованием 16 пунктов, отражающих симптомы/проблемы, связанные с ПГПТ, и влияющих на качество жизни пациентов при данном заболевании. В ходе факторного анализа извлечены 5 факторов (фактор I — пункты 14 и 16; фактор II — пункты 3, 5 и 6, фактор III — пункт 15, фактор IV — пункты 12 и 13, фактор 5 — пункты 1, 2 и 7–11). Величины факторных нагрузок для пунктов, относящихся к одному фактору, соответствовали значениям в диапазоне от 0,58 до 0,863. Пункт 15 («Я переживал(а) не только из-за болезни, но и из-за ее возможных осложнений») не относится ни к одному из перечисленных факторов и представляет собой самостоятельный вопрос с высоким значением факторной нагрузки (факторная нагрузка — 0,914). Пункт 4 («Я замечал(а), что задыхаюсь, если мне приходится идти быстро») группируется сразу двумя факторами — фактором IV и фактором V (факторные нагрузки — 0,453 и 0,380). Четыре фактора и один отдельный пункт описывают 73% дисперсии. При поочередном удалении одного из 3 пунктов, сгруппированных фактором II, а также одного из 3 пунктов, сгруппированных фактором IV, и одного из 7 пунктов, сгруппированных фактором V, отмечено уменьшение величины стандартизованного коэффициента α-Кронбаха для соответствующего фактора, что свидетельствует об устойчивой структуре инструмента.

Таким образом, показана устойчивая структура инструмента, свидетельствующая об удовлетворительной конструктной валидности русской версии опросника PHPQoL. Устойчивость структуры инструмента свидетельствует о корректном проведении языковой и культурной адаптации на предыдущем этапе и является основой для возможности проведения корректной оценки симптомов/проблем, влияющих на качество жизни, у больных ПГПТ.

Надежность

При анализе надежности методом оценки внутреннего постоянства для 16 вопросов, связанных с симптомами/проблемами при ПГПТ, получено значение коэффициента α-Кронбаха, равное 0,87. Полученная величина коэффициента α-Кронбаха свидетельствует о высоком внутреннем постоянстве русской версии PHPQoL и даже превышает таковой показатель, полученный при валидации оригинальной версии опросника (0,80) [14]. В табл. 2 представлены значения коэффициента α-Кронбаха при поочередном удалении пунктов опросника. Можно утверждать, что инструмент позволяет осуществлять достаточно точную оценку симптомов/проблем, оказывающих влияние на качество жизни больных ПГПТ.

Таблица 2. Значения коэффициента α-Кронбаха при удалении пунктов опросника PHPQoL

	Пункты опросника	Стандартизованный коэффициент α-Кронбаха: 0,88
1	Я испытывал(а) сонливость после того, как просыпался(ась) утром, и мне было трудно начинать день	0,86
2	Я ощущал(а) слабость	0,86
3	Я замечал(а), что мне тяжело долго ходить	0,87
4	Я замечал(а), что задыхаюсь, если мне приходится идти быстро	0,87
5	Я испытывал(а) боль в спине	0,87
6	У меня болели кости и суставы	0,87
7	Я замечал(а), что мне тяжело выполнять свои ежедневные дела	0,86
8	Я ограничивал(а) свой досуг	0,86
9	Я ограничивал(а) свои домашние обязанности	0,86
10	Я чувствовал(а) раздражительность	0,87
11	Я бывал(а) в плохом настроении/депрессии	0,86
12	Из-за болезни я страдал(а) бессонницей	0,87
13	Я просыпался(ась) ночью	0,87
14	Я замечал(а), что мне бывает трудно сконцентрироваться	0,86
15	Я переживал(а) не только из-за болезни, но и из-за ее возможных осложнений	0,88
16	Я замечал(а), что мне бывает труднее сконцентрироваться на работе, чем раньше	0,86

Критериальная валидность

Для оценки критериальной валидности провели анализ связи суммарного балла по опроснику с количеством испытываемых пациентами симптомов и проблем вследствие заболевания. Среди наиболее частых симптомов у пациентов исследуемой группы были чувство постоянной усталости (61%), слабость (54%), боли в суставах (53%) и нарушение памяти (52%). При анализе корреляций между суммарным баллом по PHPQoL и количеством симптомов у больных ПГПТ выявлена статистически значимая отрицательная слабая связь (r=-0,46; p<0,001). Чем больше симптомов и проблем, связанных с заболеванием, испытывает пациент, тем хуже его показатели качества жизни. Полученный результат отражает хорошую критериальную валидность русской версии опросника PHPQoL.

Дискриминантная валидность

В основе анализа дискриминантной валидности русской версии опросника PHPQoL была оценка чувствительности инструмента к клинически обоснованным различиям между группами больных ПГПТ. В ходе анализа методом «известных групп» выполняли сравнение суммарного балла по PHPQoL в группах больных с малосимптомной и манифестной формами заболевания: суммарный балл качества жизни по опроснику PHPQoL у больных с малосимптомной формой заболевания выше, чем у больных с манифестной формой заболевания, — 64,7 против 47,4 (парный тест Стьюдента, p=0,01). Таким образом, продемонстрирована способность инструмента определять разный уровень качества жизни у больных в зависимости от наличия или отсутствия проявлений болезни. Эти данные характеризуют удовлетворительную дискриминантную валидность русской версии опросника.

Конвергентная валидность

В процессе корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные корреляции между суммарным показателем по PHPQoL и всеми показателями по шкалам опросника SF-36:

- сильная корреляция между суммарным показателем по PHPQoL и шкалой *жизнеспособность* (r=0,719; p<0,001);
- средняя корреляция между суммарным показателем по PHPQoL и всеми остальными шкалами опросника SF-36: *шкала боли* (r=0,455; p<0,001); *общее здоровье* (r=0,466; p<0,001); *ролевое эмоциональное функционирование* (r=0,578; p<0,001); *психическое здоровье* (r=0,586; p<0,001); *физическое функционирование* (r=0,596; p<0,001); *социальное функционирование* (r=0,629; p<0,001); *ролевое физическое функционирование* (r=0,643; p<0,001).

Таким образом, можно утверждать, что в результате апробации показана удовлетворительная конвергентная валидность русской версии опросника PHPQoL.

Чувствительность

Анализ чувствительности русской версии опросника PHPQoL к изменениям во времени проводили на основании оценки изменений суммарного показателя по PHPQoL в группе пациентов, которые заполнили опросник до и через 3 мес после операции (n=23). Через 3 мес после ПТЭ выявлено статистически значимое увеличение суммарного показателя качества жизни — 46,7 против 55,7 (p=0,043), что свидетельствует о значимом разрешении симптомов/проблем у пациентов данной группы после хирургического лечения ПГПТ.

Также проанализировали количество пациентов, у которых выявлено увеличение суммарного показателя по опроснику PHPQoL на 9 и более баллов, что считается проявлением клинически значимого улучшения качества жизни у больных ПГПТ в процессе лечения [15]. Клинически значимое улучшение качества жизни зарегистрировано у 44% прооперированных больных.

Чувствительность инструмента к изменениям в состоянии больных во времени, в том числе в процессе лечения, является важным психометрическим свойством опросника, во многом определяющим возможности его применения в клинической практике и исследованиях для оценки динамики качества жизни у больных, а также при оценке эффекта лечения. В целом на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что русская версия опросника PHPQoL чувствительна к изменениям в состоянии пациентов с ПГПТ, обусловленным эффектом проведенного хирургического лечения, и может использоваться в практических целях как дополнительный критерий эффективности лечения.

На заключительном этапе апробации опросника PHPQoL проведен анализ показателей качества жизни у больных ПГПТ до и через 3 мес после оперативного вмешательства. Суммарный показатель качества жизни по опроснику PHPQoL больных до операции составил 46,7±17,4 балла (диапазон от 0 до 100 баллов). При этом показатель физического компонента качества жизни — 45,5±19,7 балла; психического компонента качества жизни — 48,2±16,8 балла. Через 3 мес после операции имело место значимое улучшение качества жизни больных — суммарный показатель качества жизни увеличился до 55,7±14,8 балла. При этом произошло улучшение как по физическому, так и психологическому компонентам качества жизни. Показатель физического компонента качества жизни увеличился до 55,2±19,2 балла, а психического — до 56,6±15,7 балла.

На рисунке 2 представлено распределение больных согласно суммарному показателю качества жизни до и после операции. Как видно из рисунка, до операции у 12% больных суммарный показатель находился в диапазоне 0–25 баллов, у 44% больных — 26–50 баллов, у 38% больных — 51–75 и у 6% больных — 76–100 баллов. После операции существенно снизилась доля больных с низкими баллами и увеличилась доля больных с высокими баллами качества жизни. Отметим, что у большинства больных (69%) суммарный показатель качества жизни через 3 мес после операции регистрировался в диапазоне 51–75 баллов.

Таким образом, применение опросника PHPQoL до и после оперативного вмешательства позволяет мониторировать изменения качества жизни больных ПГПТ и оценивать динамику физического и психологического функционирования после проведенного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что хирургическое лечение приводит к улучшению качества жизни пациентов с ПГПТ [9–11, 19, 20]. В работах

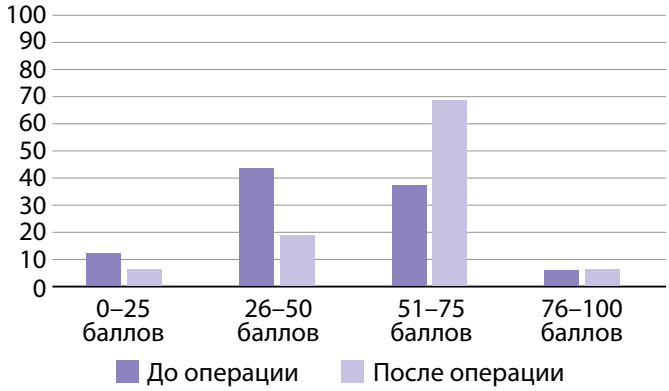

Рис. 2. Гистограмма распределения пациентов согласно величине суммарного показателя качества жизни по опроснику PHPQoL в группе больных первичным гиперпаратиреозом до операции и через 3 мес после операции.

Ryhänen E. и соавт. [19] и Ejlsmark-Svensson H. и соавт. [20] продемонстрировано, что оценка качества жизни пациентов с ПГПТ с использованием стандартизированных опросников до и в разные сроки после ПТЭ позволяет оценить эффективность оперативного вмешательства.

В результате исследования проведены валидация и апробация русской версии опросника PHPQoL для оценки симптомов/проблем, влияющих на качество жизни у больных ПГПТ, и выполнено тестирование психометрических свойств опросника. В ходе апробации инструмента показана хорошая его заполняемость пациентами, требующая немного времени, а также понятность и легкость при выборе пациентами ответов на вопросы.

Методы, выбранные для валидации русской версии опросника PHPQoL, основаны на подходах, использованных при проверке психометрических свойств оригинальной версии опросника [14, 15], и ориентированы на определение информативности инструмента при ведении больных ПГПТ в клинической практике. Ключевыми психометрическими характеристиками, которые проверяли в ходе тестирования русской версии опросника PHPQoL для оценки пригодности его применения в клинической практике, являлись надежность, т.е. способность инструмента выполнять точную оценку симптомов/проблем у больного ПГПТ, а также способность инструмента отражать клинические различия в состоянии больных (дискриминантная и критериальная валидность) и чувствительность к изменению в состоянии больных во времени.

Важным результатом исследования является продемонстрированная устойчивость структуры инструмента, свидетельствующая об удовлетворительной конструктной валидности русской версии и в существенной степени определяющая приемлемость ее использования для оценки симптомов/проблем у больных ПГПТ. Результаты оценки внутреннего постоянства инструмента указывают на надежность русской версии опросника PHPQoL. Полученная величина коэффициента α-Кронбаха (0,87) сопоставима с данными, полученными для оригинальной версии опросника [14], и характеризует высокое внутреннее постоянство его русской версии, т.е. высокую точность получаемых результатов.

В ходе исследования продемонстрирована возможность определять различия показателей симптомов/проблем ПГПТ между пациентами в зависимости от клинических признаков, а также зависимость суммарного балла по опроснику от количества испытываемых пациентами симптомов/проблем, связанных с заболеванием, что является очень важным свойством опросника и свидетельствует о достоверности и информативности данных, которые можно получить при его использовании у пациентов с разной формой заболевания и при разной выраженности его проявлений. Важно отметить, что схожие результаты были продемонстрированы при валидации оригинальной версии опросника PHPQoL [15]. Актуальными и обоснованными в контексте анализа конвергентной валидности являются полученные нами данные корреляционного анализа между суммарным баллом по PHPQoL и показателями шкал опросника SF-36. По аналогии с результатами, показанными ранее для оригинальной версии инструмента, нами установлена связь между показателями симптомов/проблем по PHPQoL и показателями шкал качества жизни опросника SF-36: чем выше выраженность симптомов/проблем по суммарному баллу опросника, тем ниже показатели по шкалам опросника SF-36 [15].

Важным результатом валидации русской версии опросника PHPQoL является продемонстрированная способность инструмента определять изменения показателей симптомов/проблем по PHPQoL в процессе лечения. По аналогии с результатами, полученными при апробации оригинальной версии опросника у пациентов с ПГПТ после хирургического лечения, через 3 мес после операции наблюдали значительное улучшение показателей качества жизни [15]. Интересно, что улучшение качества жизни больных наблюдали уже через 3 мес после ПТЭ — эти данные дополняют результаты, полученные в исследовании Ejlsmark-Svensson H. и соавт. [20], согласно которым качество жизни больных значимо улучшалось через 12 мес после операции. Таким образом, полученные данные открывают перспективу применения русской версии PHPQoL для оценки ответа на лечение у больных ПГПТ, в том числе в отдаленный период после удаления доброкачественного новообразования.

В ходе исследования продемонстрирован положительный эффект хирургического лечения на качество жизни больных ПГПТ. Увеличение суммарного показателя качества жизни по опроснику PHPQoL свидетельствует о разрешении симптомов/проблем у пациентов данной группы после хирургического лечения; почти у половины больных зарегистрировано существенное улучшение качества жизни после операции по сравнению с исходными показателями.

Полученные результаты находятся в соответствии с данными валидационного исследования Webb S.M. и соавт., согласно которому показатели качества жизни пациентов с ПГПТ после ПТЭ улучшаются уже через 3 мес, и данные положительные изменения, согласно данным опросника PHPQoL, сохраняются на протяжении последующих 9 мес [15].

Таким образом, все результаты, полученные в ходе апробации и валидации, позволяют утверждать, что валидированная в соответствии с международными стандартами и апробированная в российской популяции больных ПГПТ русская версия опросника PHPQoL является надежным, валидным и чувствительным инструментом для оценки симптомов/проблем у пациентов с ПГПТ и может использоваться в клинической практике и научных исследованиях в отечественной эндокринологии.

Направления дальнейших исследований

Перечень задач, которые представляют сегодня большую практическую значимость при ведении больных ПГПТ и решение которых становится возможным при использовании опросника PHPQoL, включает, в том числе, анализ факторов, связанных с качеством жизни у больных ПГПТ, а также изучение закономерностей изменения качества жизни у пациентов в отдаленный период после операции в зависимости от проявлений заболевания и нарушения разных аспектов качества жизни до операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С применением многоэтапной процедуры перевода, культурной и языковой адаптации и валидации была разработана русская версия инструмента для оценки качества жизни у больных ПГПТ — PHPQoL. Соблюдение принципов культурной и языковой адаптации позволило максимально приблизить концепцию данного инструмента к культурным и языковым традициям и особенностям популяции больных данной категории в нашей стране. В результате валидации удалось продемонстрировать, что русская версия PHPQoL является надежным, валидным и чувствительным инструментом для оценки симптомов/проблем у пациентов с ПГПТ.

Валидированная русская версия опросника PHPQoL может применяться в российской популяции больных ПГПТ как в научных исследованиях, так и клинической практике. Имеются перспективы ее использования при мониторинге больных с целью оценки эффекта терапии, в том числе после хирургического лечения.

Хирургическое лечение значительно улучшает качество жизни пациентов с ПГПТ. Применение опросника PHPQoL в клинической практике у больных ПГПТ до и после операции может способствовать реализации пациентоориентированного подхода при ведении больных ПГПТ и совершенствованию отечественной системы медицинской помощи этой категории пациентов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Образец адаптированной русской версии опросника качества жизни при первичном гиперпаратиреозе (PHPQoL)

		0 — всегда	1 — очень часто	2 — время от времени	3 — очень редко	4 — никогда
1	Я испытывал(а) сонливость после того, как просыпался(ась) утром, и мне было трудно начинать день					
2	Я ощущал(а) слабость					
3	Я замечал(а), что мне тяжело долго ходить					
4	Я замечал(а), что задыхаюсь, если мне приходится идти быстро					
5	Я испытывал(а) боль в спине					
6	У меня болели кости и суставы					
7	Я замечал(а), что мне тяжело выполнять свои ежедневные дела					
8	Я ограничивал(а) свой досуг					
9	Я ограничивал(а) свои домашние обязанности					
10	Я чувствовал(а) раздражительность					
11	Я бывал(а) в плохом настроении/депрессии					
12	Из-за болезни я страдал(а) бессонницей					
13	Я просыпался(ась) ночью					
14	Я замечал(а), что мне бывает трудно сконцентрироваться					
15	Я переживал(а) не только из-за болезни, но и из-за ее возможных осложнений					
16	Я замечал(а), что мне бывает труднее сконцентрироваться на работе, чем раньше					

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Русаков В.Ф., Черников Р.А., Ионова Т.И., Ефремов С.М. — идея и дизайн исследования; Карелина Ю.В. — предоставление материалов исследования; Гладкова И.Н. — сбор данных, формирование деперсонифицированной выборки пациентов; Ионова Т.И., Никитина Т.П. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Русаков В.Ф., Черников Р.А., Ефремов С.М. — финальный анализ и редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов.* Первичный гиперпаратиреоз. Министерство здравоохранения РФ. М.; 2016. [*Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Pervichnyi giperparatireoz.* Ministerstvo zdravookhraneniya RF. M.; 2016. (In Russ.)].
2. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959. doi: https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310
3. *Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management*. NICE guideline Published: 23 May 2019. Available for: https://www.nice.org.uk/guidance/ng132
4. Roman S, Sosa JA. Psychiatric and cognitive aspects of primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(1):1-5. doi: https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32801173fb
5. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Бибик Е.Е., Мельниченко Г.А. Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2019. — Т. 11. — №1. — С. 103-108. [Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Bibik EE, Melnichenko GA. Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):103-108. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-103-108
6. Pasieka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery*. 2009;146(6):1006-1013. doi: https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.021
7. Bilezikian JP, Khan AA and Potts Jr JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335-339. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2008-1763
8. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;99(10):3561-9. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413
9. Adler JT, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Surgery improves quality of life in patients with «mild» hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2009;197(3):284-290. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.09.009
10. Brito K, Edirimanne S, Eslick GD. The extent of improvement of health-related quality of life as assessed by the SF36 and Paseika scales after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism – A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;13:245-249. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.12.004
11. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery*. 2007;141(2):153-160. doi: https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.12.004
12. Murray SE, Pathak PR, Schaefer SC, et al. Improvement of Sleep Disturbance and Insomnia Following Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2014;38(3):542-548. doi: https://doi.org/10.1007/s00268-013-2285-1
13. Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary Hyperparathyroidism, Cognition, and Health-Related Quality of Life. *Ann Surg*. 2005;242(5):642-650. doi: https://doi.org/10.1097/01.sla.0000186337.83407.ec
14. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Development of a new tool for assessing Health-Related Quality of Life in patients with primary hyperparathyroidism. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):97. doi: https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-97
15. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Validation of PHPQoL, a Disease-Specific Quality-of-Life Questionnaire for Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1571-1578. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2015-3094
16. Somuncu E, Kara Y. The effect of parathyroidectomy on quality of life in primary hyperparathyroidism: evaluation with using sf-36 and phpqol questionnaire. *Endocr J*. 2020. doi: https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0417
17. Guidelines for Best Practice in Cross-Cultural Surveys. 2016. 842 p.
18. Никитина Т.П., Гладкова И.Н., Ефремов С.М., и др. Разработка русской версии опросника PHPQoL для оценки качества жизни у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Сборник тезисов XXIX Российского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». Октябрь 25–26 2019 г.; Казань. С. 59-60. [Nikitina TP, Gladkova IN, Efremov SM, et al. Razrabotka russkoy versii oprosnika PHPQoL dlya otsenki katchestva zshizni u patsientov s pervichnym giperparatireozom. (Conference proceedings). XXIX Rossiyskii simpozium po endokrinnoi khirurgii s utchastiem endokrinologov «Kalininskie chtenia»; 2019, 25-26 October; Kazan. P. 59-60. (In Russ.)].
19. Ryhänen E, Heiskanen I, Sintonen H, et al. Health-related quality of life is impaired in primary hyperparathyroidism and significantly improves after surgery: a prospective study using the 15D instrument. *Endocrine Connections*. 2015;4(3):179-186.
20. Ejlsmark-Svensson H, Sikjaer T, Webb SM, et al. Health-related quality of life improves 1 year after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):184-191. doi: https://doi.org/10.1111/cen.13865

Рукопись получена: 17.12.2020. Одобрена к публикации: 19.01.2021. Опубликована online: 10.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ионова Татьяна Ивановна**, д.б.н., профессор [**Tatiana I. Ionova**, DSc, Professor]; адрес: Набережная Фонтанки, д. 154, 198103, Санкт-Петербург, Россия [St. Petersburg, Russian Federation, 198103, Fontanka river embankment 154]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9431-5286; eLibrary SPIN: 9290-3160; e-mail: tation16@gmail.com

Гладкова Инна Николаевна, врач-эндокринолог [Inna N. Gladkova, MD]; ORCID: https://orcid.org/id: 0000-0003-3466-6401; eLibrary SPIN: 4227-3788; e-mail: innushkag@yandex.ru

Русаков Владимир Федорович, к.м.н. [Vladimir F. Rusakov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/id: 0000-0002-6807-778X; eLibrary SPIN: 1345-3530; e-mail: rusvf@mail.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, DSc]; ORCID: https://orcid.org/id: 0000-0002-3001-664X; eLibrary SPIN: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Карелина Юлия Валерьевна [Yulia V. Karelina, MD]; ORCID: https://orcid.org/id: 0000-0002-6220-0804;
eLibrary SPIN: 7866-3873; e-mail: kayv@mail.ru
Никитина Татьяна Павловна, к.м.н. [Tatiana P. Nikitina, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8279-8129;
eLibrary SPIN: 5275-8114; e-mail: tnikitina_74@mail.ru
Ефремов Сергей Михайлович, д.м.н. [Sergey M. Efremov, MD, DSc]; ORCID: https://orcid.org/ 0000-0001-5581-9169;
eLibrary SPIN: 4827-7274; e-mail: sergefremov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Гладкова И.Н., Русаков В.Ф., Черников Р.А., Карелина Ю.В., Никитина Т.П., Ефремов С.М., Ионова Т.И. Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом — PHPQoL // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 41-51. doi: https://doi.org/10.14341/probl12714

FOR CITATION

Gladkova IN, Rusakov VF, Chernikov RA, Karelina YV, Nikitina TP, Efremov SM, Ionova TI. Validation and testing of the Russian version of PHPQoL questionnaire for quality of life assessment in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *Problems of Endocrinology.* 2021;67(1):41-51. doi: https://doi.org/10.14341/probl12714

РОЛЬ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА

© Е.Л. Соркина[1], В.В. Чичкова[1]*, И.А. Скляник[1], М.В. Шестакова[1], Г.А. Мельниченко[1], А. Баркан[2]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Мичиганский университет, Энн-Арбор, Мичиган, США

Точные физиологические основы подавления секреции гормона роста пероральным приемом глюкозы на сегодняшний день остаются неизвестными, несмотря на широкое применение перорального глюкозотолерантного теста в эндокринологии. Отсутствие подавления гормона роста глюкозой встречается примерно у трети пациентов с акромегалией, а также при других расстройствах. В настоящее время известно, что на секрецию гормона роста воздействуют различные факторы, такие как возраст, пол, индекс массы тела и перераспределение жировой ткани. Также появляются данные о влиянии на секрецию гормона роста не только избыточной массы тела, но и переедания. Как известно, оба этих состояния связаны с гиперинсулинемией, что определяет возможность ее преимущественной роли в подавлении секреции гормона роста. Целью данного обзора является обсуждение накопленных данных об изолированном влиянии на секрецию гормона роста гипергликемии и гиперинсулинемии, а также других метаболических регуляторов и состояний, влияющих на его сигналинг. Понимание патофизиологических основ этих механизмов необходимо для дальнейших исследований роли глюкозы и инсулина в метаболической регуляции секреции гормона роста. При этом важно учитывать, что исследования на животных моделях затруднены межвидовыми различиями в ответе гормона роста на нагрузку глюкозой, и единственной возможной доступной моделью у здоровых людей авторам представляется использование гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормон роста; инсулин; глюкоза; пероральный глюкозотолерантный тест.

THE ROLE OF GLUCOSE AND INSULIN IN THE METABOLIC REGULATION OF GROWTH HORMONE SECRETION

© Ekaterina L. Sorkina[1], Valentina V. Chichkova[1]*, Igor A. Sklyanik[1], Marina V. Shestakova[1], Galina A. Mel'nichenko[1], A. Barkan[2]

[1] Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2] University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

The exact physiological basis for the suppression of growth hormone secretion by oral glucose intake remains unknown, despite the widespread use of the oral glucose tolerance test in endocrinology. Lack of growth hormone suppression by glucose occurs in about a third of patients with acromegaly, as well as in other disorders. It is currently known that the secretion of growth hormone is affected by various factors, such as age, gender, body mass index, and the redistribution of adipose tissue. There is also evidence of the impact of overeating as well as being overweight on the secretion of growth hormone. It is known that both of these conditions are associated with hyperinsulinemia, which determines the possibility of its predominant role in suppressing the secretion of growth hormone. The purpose of this review is to discuss the accumulated data on the isolated effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on growth hormone secretion, as well as other metabolic regulators and conditions affecting its signaling. Understanding of the pathophysiological basis of these mechanisms is essential for further research of the role of glucose and insulin in the metabolic regulation of growth hormone secretion. However, the studies in animal models are complicated by interspecific differences in the response of growth hormone to glucose loading, and the only possible available model in healthy people may be the hyperinsulinemic euglycemic clamp.

KEYWORDS: growth hormone; insulin; glucose; oral glucose tolerance test.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА В НОРМЕ — ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

Гормон роста (ГР), или соматотропин, — это одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислоты. ГР стимулирует физический рост и развитие людей и животных, а также играет важную роль в поддержании нормального функционирования организма, оказывая различные метаболические эффекты, участвуя в процессах репродукции и старения [1, 2]. Основным метаболическим действием ГР является стимуляция липолиза и окисления липидов [3–5].

ГР вырабатывается соматотрофными клетками передней доли гипофиза в пульсовом режиме: пик его секреции выпадает на поздние вечерние и ранние ночные часы (циркадный ритм), одновременно с наступлением фазы медленноволнового сна, а амплитуда и частота секреторных пульсов ГР модулируются различными факторами, такими как возраст, половые гормоны, состояние питания [6]. Классическая регуляция

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 09.09.2020. Accepted: 21.01.2021.

секреции ГР осуществляется двумя гипоталамическими гормонами: рилизинг-гормоном ГР (ГРРГ) и соматостатином, которые оказывают на соматотрофы передней доли гипофиза стимулирующее и ингибирующее влияние соответственно (рис. 1). Пульсовые выбросы ГР вызываются аналогичными эпизодами гипоталамической секреции ГРРГ. Было показано, что пассивная иммунонейтрализация ГРРГ у крыс, как и блокада рецепторов ГРРГ специфическим антагонистом у людей, устраняет генерацию пульсов ГР [7, 8].

Базальная секреция ГР определяется массой соматотрофов и тонусом соматостатина. Соматостатин также снижает гипофизарный ответ ГР на ГРРГ [9], базальную секрецию ГР [10] и, вероятно, контролирует циркадный ритм секреции ГР [11]. Все известные стимуляционные тесты ГР (проба с инсулиновой гипогликемией, клонидином, аргинином, пиридостигмином, Л-ДОПА, рилизинг-пептидом-6 ГР) требуют наличия эндогенного ГРРГ для своего эффекта [12, 13]. Еще одним известным активатором секреции ГР является грелин — кишечный пептид и лиганд рецептора секретагога ГР. Грелин также непосредственно способствует выработке ГР соматотрофами в дополнение к его стимулирующему воздействию на секрецию ГРРГ и, менее выраженному, — соматостатина [14]. Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) оказывает значительное ингибирующее влияние на секрецию ГР по механизму отрицательной обратной связи с гипофизом и гипоталамусом. ИФР-1 может ингибировать как спонтанный, так и стимулированный ГРРГ выброс ГР и оказывать стимулирующее влияние на соматостатиновые нейроны [15]. На секрецию ГР оказывает влияние также целый ряд факторов, таких как нейропептиды, нейротрансмиттеры, периферические гормоны, такие как тироксин, глюкокортикоиды, половые стероиды, лептин и различные метаболические сигналы, — все это вместе формирует комплексную регуляцию секреции ГР [16–18]. Одними из ключевых факторов, оказывающих влияние на секрецию и сигналинг ГР, являются глюкоза и инсулин [19, 20].

ФУНКЦИИ СЕКРЕТОРНОГО ПРОФИЛЯ ГОРМОНА РОСТА

ГР выполняет две основные функции: стимуляцию роста посредством повышения синтеза ИФР-1 во всех тканях и регуляцию метаболизма (в первую очередь липолиза). При достаточном питании и в присутствии нормальной секреции инсулина метаболическая функция ГР не выражена, но при голодании (подавленная секреция инсулина) ГР становится главным регулятором метаболизма, поставляющим продукты липолиза, как энергетические субстраты, поддерживающие жизненные функции [21].

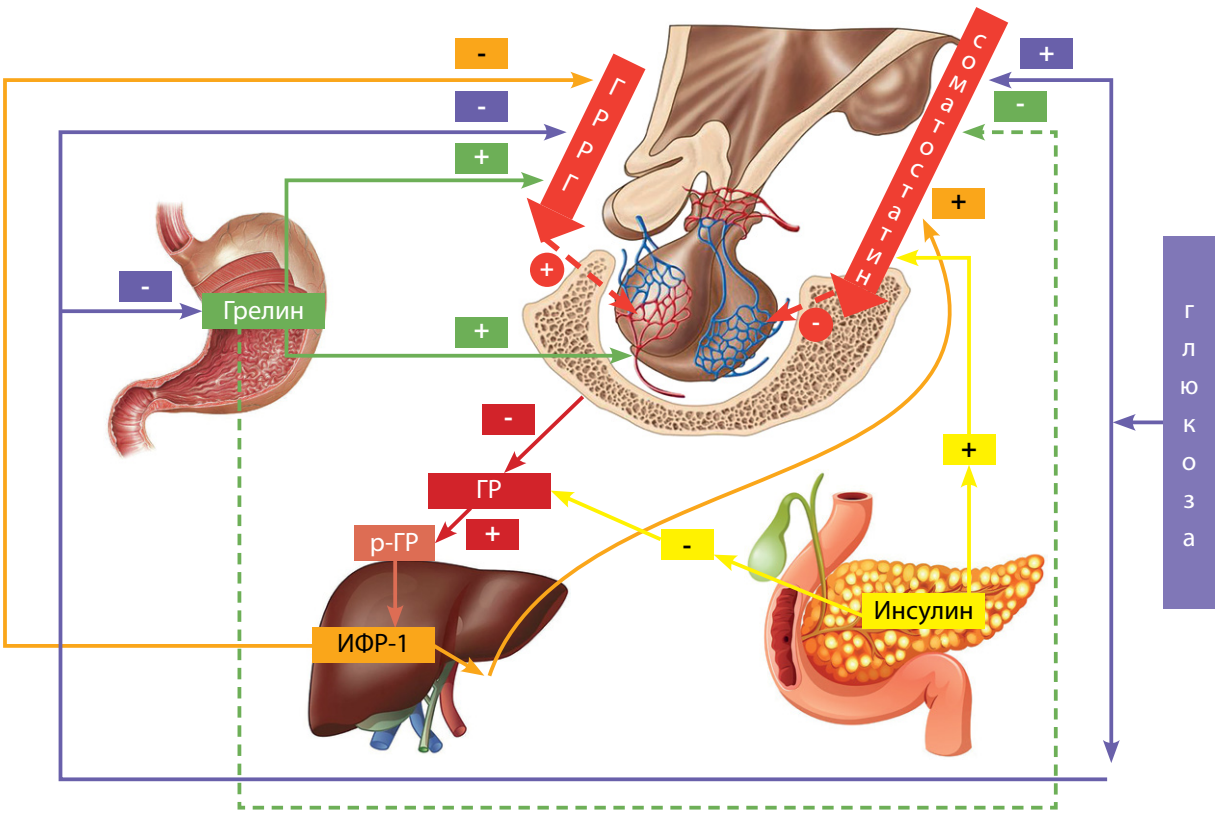

Рисунок 1. Модель физиологической регуляции секреции гормона роста (адаптировано из [19]).
ГР синтезируется, хранится и секретируется соматотрофными клетками передней доли гипофиза, получая стимуляцию ГРРГ из гипоталамуса. Чрезмерно высокий уровень ГР в крови дает отрицательную обратную связь гипоталамусу и гипофизу через ось ГР/рецептор-ГР/ИФР-1, предотвращая дальнейшую секрецию ГР. ГР в гипофизе регулируется соматостатином гипоталамуса. Инсулин может напрямую связываться с рецептором инсулина на соматотрофных клетках в гипофизе и ингибировать секрецию ГР [19]. Грелин стимулирует выработку ГРРГ, оказывает слабое тормозящее действие на соматостатин, а также непосредственно стимулирует секрецию ГР из соматотрофных клеток гипофиза. Для ГР-стимулирующего эффекта грелина абсолютно необходимо участие ГРРГ [13].

Примечание: - — торможение; + — стимуляция; ГР — гормон роста; р-ГР — рецептор гормона роста; ГРРГ — гормон роста-рилизинг-гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

Индукция тканевого ИФР-1 и, как результат этого, соматический рост также зависят от манеры презентации ГР (пульсовая или постоянная базальная) периферическим тканям. Эксперименты у крыс и людей выявили диаметрально противоположные ответы. У крыс только пульсовое введение ГР подняло уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) инсулиноподобного фактора роста-1 [22], в то время как этот эффект у людей был выражен только при постоянной инфузии ГР, а стимуляция липолиза была осуществлена именно пульсовым введением ГР, копирующим пульсовый образ эндогенной секреции ГР [22, 23].

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ГЛЮКОЗЫ, ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА СЕКРЕЦИЮ И СИГНАЛИНГ ГОРМОНА РОСТА

Влияние глюкозы на секрецию ГР было показано еще в начале 1960-х гг. и с тех пор подтверждено многими авторами. Так, хорошо известно, что гипогликемия оказывает стимулирующее действие на секрецию ГР, и поэтому проба с инсулиновой гипогликемией используется в клинической практике для оценки адекватности секреции ГР, в частности, для диагностики соматотропной недостаточности. В то же время пероральный прием глюкозы подавляет секрецию ГР и позволяет оценить ингибирующий контроль секреции ГР [24]. Тем не менее некоторые аспекты патогенетических основ влияния глюкозы на секрецию ГР еще только предстоит изучить.

Исследование данной проблемы на животных моделях затруднено межвидовыми различиями в ответе ГР на нагрузку глюкозой и на голодание. Так, если у людей резкое падение уровня глюкозы в крови стимулирует секрецию ГР, то у крыс оно либо не изменяет, либо подавляет ее [25]. При длительном воздействии высокой концентрации глюкозы на культивируемые клетки передней доли гипофиза крыс был сделан вывод, что непосредственно содержание глюкозы в окружающем растворе модулирует высвобождение ГР, а также снижает его ответ на соматостатин [26].

В последующих исследованиях на моделях крыс *in vivo* определили, что и острая гипо-, и гипергликемия стимулируют мРНК соматостатина, тогда как мРНК ГРРГ стимулируется только гипергликемией [27].

Хроническая гипергликемия, клинически проявляющаяся сахарным диабетом (СД), также оказывает противоположное воздействие на выработку ГР у людей и крыс.

При СД 2 типа (СД2) данные противоречивы. Спонтанная и стимулируемая ГРРГ секреция ГР может быть увеличена, в норме или снижена [28]. Одной из основных детерминант различий этого ответа является ожирение, при котором пациенты с СД2 демонстрируют значительно меньшую реакцию ГР на ГРРГ по сравнению с худыми людьми и пациентами с диабетом без ожирения [29, 30].

СД 1 типа сопровождается повышенной пульсовой секрецией ГР и усиленным выбросом ГР после введения ГРРГ [31, 32]. У грызунов СД, вероятно, снижает пульсирующую секрецию ГР и ослабляет его секреторный ответ на ГРРГ. Гипергликемия, по-видимому, напрямую влияет на соматотрофные клетки гипофиза, снижая высвобождение ГР в ответ на ГРРГ или увеличивая высвобождение соматостатина [33–35]. Этот ослабленный ответ ГР восстанавливается после лечения антисывороткой к соматостатину или анестезией пентобарбиталом, которая, предположительно, подавляет высвобождение соматостатина [36]. При стрептозотоцин-индуцированном СД секреция ГР у крыс снижается вместе со снижением мРНК ГРРГ и мРНК соматостатина [37]. Однако важно отметить, что некоторое уменьшение выброса гормонов гипофизом при введении высоких доз стрептозотоцина может быть вторичным по отношению к токсическому разрушению соматотрофных клеток [38]. Суммируя вышеприведенные факты, можно сказать, что автоматическое использование данных, полученных у крыс (самой распространенной модели), для интерпретации динамики ГР у людей требует большой осторожности.

ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ И СОСТОЯНИЙ НА СЕКРЕЦИЮ ГОРМОНА РОСТА

Одним из регуляторов секреции ГР являются аминокислоты, в частности аргинин. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что болюсное введение аргинина повышает экспрессию гена ГР и индуцирует инсулинорезистентность [39].

Повышенные уровни свободных жирных кислот (СЖК) у тучных пациентов также играют роль в патогенезе гипосекреции ГР при ожирении. Для уточнения их роли Maccario M. и соавт. изучали влияние снижения уровня СЖК плазмы, индуцированного пероральным приемом антилиполитического препарата (аципимокса), на ответ ГР на ГРРГ самостоятельно или в сочетании с аргинином. Полученные данные свидетельствовали о том, что острое снижение уровня СЖК в плазме крови у больных ожирением восстанавливает их соматотропную реактивность, в то время как на секрецию ГР у здоровых лиц оно не влияет [40]. Недостаточно изученными являются парадоксальные реакции ГР на повышение СЖК: их фармакологическое повышение блокирует секрецию ГР [41], в то время как при голодании вследствие гипогликемии их эндогенное повышение сопровождается стимуляцией секреции ГР [42].

Во многих исследованиях продемонстрирована обратная связь уровней ГР и индекса массы тела [43], особенно при ожирении (при индексе массы тела более 30 кг/м^2) [44]. В целом исследования секреции ГР при ожирении показали снижение как спонтанной [45], так и стимулированной секреции ГР [46]. Однако, согласно полученным позже данным Anderwald C.H. и соавт., именно инсулинорезистентность, а не индекс массы тела, оказывает существенное влияние на уровни ГР — как тощаковые, так и в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) [47].

Важно отметить, что у пациентов с нарушением секреции ГР как при акромегалии, так и при дефиците ГР нарушена чувствительность к инсулину, причем это никак не связано с жировыми отложениями. При акромегалии наблюдается снижение количества жировой массы и повышение инсулинорезистентности, а мыши с изолированным дефицитом ГР характеризуются лучшей чувствительностью к инсулину, несмотря на избыток жировой массы. У людей с дефицитом ГР определяется увеличение количества жировых отложений в составе

тела и уменьшение массы свободного жира, но результаты относительно чувствительности к инсулину противоречивы, так как предполагается существование других факторов, влияющих на инсулинорезистентность [48].

Также имеются данные о подавлении секреции ГР не только при ожирении, но и на фоне переедания [49]. Как известно, оба этих состояния связаны с гиперинсулинемией, что демонстрирует возможность ее преимущественной роли в подавлении секреции ГР. В экспериментах с перееданием установлено, что избыточное потребление пищи в течение 2 дней, еще до появления какого-либо прибавления веса, подавляет секрецию ГР, что на ранних стадиях ослабляет резистентность к инсулину и гиперлипидемию и, в свою очередь, снижает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [49].

ГОРМОН РОСТА И ИФР-1: ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

С целью подтверждения прямой связи между секрецией ГР и ИФР-1 Hartman M.L. и соавт. в своих работах проводили исследование с введением рекомбинантного ИФР-1 (рИФР-1) человека мужчинам в состоянии эугликемии, голодавшим на протяжении 32 ч, для усиления секреции ГР. В результате инфузии рИФР-1 человека скорость секреции ГР снизилась через ½ мин и оставалась подавленной после этого. В процессе инфузии физиологического раствора (в контрольной группе) скорость секреции ГР оставалась повышенной. Сделан вывод, что секреция ГР, повышенного натощак, быстро подавляется в состоянии эугликемии с помощью низких доз инфузии рИФР-1 человека. Этот эффект рИФР-1, вероятно, опосредуется через рецепторы ИФР-1 независимо от его инсулиноподобного метаболического действия [50]. В других работах с голоданием и введением рИФР-1 Chapman I.M., Hartman M.L. и соавт. определяли время восстановления секреции ГР после его подавления. Результаты работы показали, что ГР сыворотки крови был максимально подавлен в течение 2 ч и оставался подавленным в течение 2 ч после инфузии рИФР-1 человека. Тесная временная связь между секрецией после подавления ГР и падением концентрации свободного ИФР-1, а также отсутствие какой-либо связи с общими концентрациями ИФР-1 позволили предположить, что несвязанный (свободный) ИФР-1 является основным компонентом ИФР-1, ответственным за это подавление [51]. Важно отметить, что на подавление ГР после введения рИФР-1 человека влияет также возраст испытуемых. Chapman I.M. и соавт. пришли к выводу, что способность экзогенного рИФР-1 подавлять концентрацию ГР в сыворотке крови снижается с увеличением возраста. Это говорит о том, что повышенная чувствительность к эндогенной отрицательной обратной связи ИФР-1 не является причиной снижения секреции ГР, которое происходит со старением [52].

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА СЕКРЕЦИЮ И СИГНАЛИНГ ГОРМОНА РОСТА

Молекулярные механизмы подавления инсулином секреции ГР на данный момент до конца не известны. Ранее было изучено влияние физиологических доз инсулина на уровни стимулированной трийодтиронином (T_3) мРНК ГР в опухолевых клетках гипофиза крысы. Инсулин (7 нмоль/л) селективно подавлял стимулированные T_3 уровни мРНК ГР в опухолевых клетках гипофиза на 58%. Это подавляющее действие инсулина происходило независимо от синтеза белка и, по-видимому, опосредовано как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне [53, 54].

Известно, что контроль над транскрипцией генов обычно обеспечивается трансактивными транскрипционными факторами, которые связываются с вышестоящими регуляторными элементами. Поскольку инсулин регулирует транскрипцию гена ГР, в некоторых исследованиях было продемонстрировано связывание инсулина через инсулин-индуцированный ДНК-связывающий белок с геном ГР человека, что предполагает трансактивную роль инсулина в опосредовании экспрессии гена полипептидного гормона [55]. В исследованиях Prager и соавт. было проверено влияние инсулина на экспрессию трансфицированного гена ГР человека. Фрагмент гена ГР человека был размножен в pUC18 и трансфицирован кальций-фосфатным шоком в клетки HeLa и GC соответственно. Трансфицированные клетки, выращенные в свободной от сыворотки среде в течение 72 ч, экспрессировали человеческий ГР. Результаты показали, что инсулин (0,7–7 нМ) подавлял как базальную, так и стимулированную гидрокортизоном (100 нМ) экспрессию вновь синтезированного 22-кДа ГР в зависимости от дозы. Инсулин (7 нМ) также подавлял базальные и гидрокортизон-стимулированные транскрипты мРНК ГР в трансфицированных клетках. Промотор ГР определял чувствительность к инсулину через репортерный ген хлорамфениколацетилтрансферазы. Следовательно, цис-действующие регуляторные последовательности, находящиеся в 5′-фланкирующей области пары 497 оснований гена ГР человека, по-видимому, необходимы для ответа гена ГР человека на сигнал инсулина [56]. Также в последнее время обсуждается роль инсулина, синтезированного в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, в регуляции секреции ГР гипофизом. Таким образом, патогенетическая связь между секрецией ГР и инсулином не вызывает сомнений, однако фундаментальные основы этой связи требуют дальнейшего изучения [57].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА НА ПОДАВЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА: РОЛЬ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Несмотря на то что влияние перорального приема глюкозы на секрецию ГР описано уже более 50 лет назад [24], точный механизм этого воздействия до сих пор остается неизученным. Стандартизированный ПГТТ с 75 г глюкозы — это широко распространенный метод диагностики нарушений углеводного обмена, таких как нарушенная толерантность к глюкозе и СД, но он также используется для подтверждения или исключения диагноза при клиническом подозрении на акромегалию [58]. Подавление ГР в ПГТТ ниже 1 нг/мл через 2 ч после нагрузки в настоящее время считается критерием исключения акромегалии в дополнение к уровням ИФР-1 в пределах возрастных референсных значений [59].

Предполагается, что подавление ГР в ПГТТ связано с глюкозозависимым повышением уровня соматостатина.

Это предположение основывается на данных о том, что у здоровых людей секреция ГР в ответ на ГРРГ или секретагог ГР уменьшается после перорального приема глюкозы [60, 61]. Кроме того, ингибитор ацетилхолинэстеразы пиридогистимин нивелирует подавление ГР глюкозой, предположительно, путем супрессии секреции соматостатина гипоталамусом [62].

Позже было высказано предположение о роли грелина в регуляции эффекта глюкозы на ГР [63]. По результатам многофакторного анализа в исследовании Pena-Bello L. и соавт., грелин оказался единственным предиктором тощаковых и пиковых уровней ГР на фоне пероральной нагрузки глюкозой у женщин [64]. Интересно, что некоторые авторы продемонстрировали отсутствие связи максимального подавления ГР именно с приемом глюкозы, выявив аналогичное снижение уровня ГР после приема воды и даже при случайных измерениях, показав, что глюкоза скорее ингибирует спонтанные выбросы ГР [65, 66].

Несмотря на недостаточное изучение патофизиологических основ этого процесса, недавно появилось предположение о нарушении взаимодействия между соматостатином и ГРРГ, а также была показана связь между эктопической гипофизарной экспрессией рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и парадоксальной реакцией гормона роста на ПГТТ [67]. Наименее выраженное подавление ГР в ПГТТ наблюдается в подростковом возрасте [68]. Уровни секреции ГР снижаются с возрастом — на 14% каждые 10 лет, начиная с 20-летнего возраста [45], а также было показано, что с возрастом снижаются и уровни максимально подавленного ГР в ПГТТ [69]. Наиболее вероятно это связано с относительным дефицитом ГРРГ и грелина и усиленной секрецией соматостатина у пожилых людей [70]. Для женщин, по сравнению с мужчинами, характерно менее выраженное подавление ГР в ПГТТ как в здоровой популяции [71], так и среди пациентов с акромегалией [72]. Предполагается, что это связано с исходно более высоким базальным уровнем ГР у женщин, что было показано в некоторых исследованиях [73, 74]. У пациентов с приобретенной липодистрофией вследствие высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции не наблюдалось обратного повышения уровня ГР во время 2-часового ПГТТ, что предполагает влияние перераспределения подкожной жировой клетчатки на более длительную супрессию ГР [75].

Однако самый простой начальный вопрос о механизме действия ПГТТ никогда не был задан: какой компонент его является патогенетическим: инсулин или глюкоза? У здоровых людей пероральный прием глюкозы сопровождается повышением уровней глюкозы и инсулина и подавлением уровня ГР в сыворотке крови на 2–3 ч, а затем наблюдается отсроченное повышение уровня ГР через 3–5 ч после приема глюкозы [76]. Таким образом, дифференциация специфических ингибирующих эффектов инсулина и глюкозы на ГР становится практически невозможной. Проведение ПГТТ у больных СД 1 типа с отсутствующей секрецией инсулина может быть более информативным, но этические ограничения подобного эксперимента очевидны. Гиперинсулинемический нормогликемический клэмп может быть единственной реалистически доступной моделью.

Фундаментальные механизмы, контролирующие секрецию ГР и его действие, до сих пор недостаточно изучены и противоречивы. Механизмы регуляции секреции ГР фармакологическими препаратами были освещены в множествах исследований с допаминергическими, адренергическими, холинергическими препаратами [77, 78]. Так как все они имеют нейронные гипоталамические точки приложения, их исследования позволили судить о нейрорегуляции секреции ГРРГ и, в меньшей степени, соматостатина [79]. Использование антагониста к рецептору ГРРГ [7] и другие физиологические протоколы [12] уже продемонстрировали эффект этих препаратов на секрецию ГРРГ и соматостатина. Их релевантность к физиологической, эндогенной регуляции секреции ГР остается под сомнением: в обычной жизни мы не регулируем выбросы или подавление ГР введением допаминергических или антидопаминергических лекарств, β-блокаторов или антихолинергического пиридостигмина. Парадоксально, но регуляция ГР метаболическими факторами, постоянно присутствующими в нашем организме, никогда не изучалась с достаточной научной точностью. Каким образом пероральный прием глюкозы подавляет ГР — за счет повышения глюкозы или за счет повышения инсулина — это один из примеров. Мы предполагаем, что этот вопрос может быть решен с использованием клэмп-технологий, что никогда не применялось. Это крайне релевантно для понимания роли ГР в патогенезе СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ использованной литературы позволил сделать вывод, что, несмотря на то, что влияние глюкозы на секрецию ГР известно с середины прошлого столетия, конкретные механизмы подавления секреции ГР пероральным приемом глюкозы остаются неизвестными. Патогенетическая связь между секрецией ГР и секрецией инсулина как при нагрузке глюкозой, так и при других состояниях, характеризующихся инсулинорезистентностью, не вызывает сомнений, однако требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание межвидовые различия в ответе ГР на нагрузку глюкозой, оценить изолированное влияние гиперинсулинемии на регуляцию секреции ГР представляется возможным только во время проведения гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Исследование причинно-следственной связи и влияния различных факторов на результат при проведении ПГТТ поможет глубже понять механизм секреции ГР, что, в свою очередь, позволит более точно интерпретировать результаты, в том числе и для больных с «парадоксальным ответом».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №19-75-00068.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Frank SJ. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor I, and Growth: Local Knowledge. *Endocrinology*. 2007;148(4):1486-1488. doi: https://doi.org/10.1210/en.2007-0064
2. Lichanska AM, Waters MJ. How growth hormone controls growth, obesity and sexual dimorphism. *Trends Genet*. 2008;24(1):41-47. doi: https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.10.006
3. Raben MS, Hollenberg CH. Effect of growth hormone on plasma fatty acids. *J Clin Invest*. 1959;38(3):484-488. doi: https://doi.org/10.1172/JCI103824
4. Møller N, Jørgensen JOL, Alberti KGMM, et al. Short-Term Effects of Growth Hormone on Fuel Oxidation and Regional Substrate Metabolism in Normal Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1179-1186. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1179
5. Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические эффекты гормона роста // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №4. — С. 55-59. [Vorotnikova S, Pigarova E, Dzeranova L. Metabolicheskie effekty gormona rosta. *Obesity and metabolism*. 2011;8(4):55-59. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/2071-8713-5308
6. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):285-300. doi: https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.22
7. Ocampo-Lim B. Nocturnal growth hormone (GH) secretion is eliminated by infusion of GH- releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4396-4399. doi: https://doi.org/10.1210/jc.81.12.4396
8. Jaffe CA. Suppression of Growth Hormone (GH) Hypersecretion due to Ectopic GH-Releasing Hormone (GHRH) by a Selective GHRH Antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):634-637. doi: https://doi.org/10.1210/jc.82.2.634
9. Goldenberg N, Barkan A. Factors Regulating Growth Hormone Secretion in Humans. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(1):37-55. doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2006.11.003
10. Dimaraki EV, Jaffe CA, Bowers CY, et al. Pulsatile and nocturnal growth hormone secretions in men do not require periodic declines of somatostatin. *Am J Physiol Metab*. 2003;285(1):E163-E170. doi: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2002
11. Jaffe CA. Nocturnal augmentation of growth hormone (GH) secretion is preserved during repetitive bolus administration of GH-releasing hormone: potential involvement of endogenous somatostatin--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3321-3326. doi: https://doi.org/10.1210/jc.80.11.3321
12. Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli. *J Clin Invest*. 1996;97(4):934-940. doi: https://doi.org/10.1172/JCI118516
13. Pandya N. Growth Hormone (GH)-Releasing Peptide-6 Requires Endogenous Hypothalamic GH-Releasing Hormone for Maximal GH Stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1186-1189. doi: https://doi.org/10.1210/jc.83.4.1186
14. Carreira MC, Crujeiras AB, Andrade S, et al. Ghrelin as a GH-Releasing Factor. *Endocr Dev*. 2013;25:49-58. doi: https://doi.org/10.1159/000346052
15. Bermann M, Jaffe CA, Tsai W, et al. Negative feedback regulation of pulsatile growth hormone secretion by insulin-like growth factor I. Involvement of hypothalamic somatostatin. *J Clin Invest*. 1994;94(1):138-145. doi: https://doi.org/10.1172/JCI117299
16. Carro E, Señarís RM, Seoane LM, et al. Role of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone and Somatostatin on Leptin-Induced GH Secretion. *Neuroendocrinology*. 1999;69(1):3-10. doi: https://doi.org/10.1159/000054397
17. Fernández-Pérez L, de Mirecki-Garrido M, Guerra B, et al. Sex steroids and growth hormone interactions. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(4):171-180. doi: https://doi.org/10.1016/j.endoen.2016.04.006
18. Birzniece V, Sata A, Ho KK. Growth hormone receptor modulators. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(2):145-156. doi: https://doi.org/10.1007/s11154-008-9089-x
19. Qiu H, Yang JK, Chen C. Influence of insulin on growth hormone secretion, level and growth hormone signalling. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(5):541-556. doi: https://doi.org/10.13294/j.aps.2017.0062
20. Kim S, Park M. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(3):145-152. doi: https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145
21. Sakharova A, Horowitz J, Surya S, et al. Role of Growth Hormone in Regulating Lipolysis, Proteolysis, and Hepatic Glucose Production during Fasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2755-2759. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2008-0079
22. Isgaard J, Carlsson L, Isaksson O, et al. Pulsatile Intravenous Growth Hormone (GH) Infusion to Hypophysectomized Rats Increases Insulin-Like Growth Factor I Messenger Ribonucleic Acid in Skeletal Tissues More Effectively than Continuous GH Infusion. *Endocrinology*. 1988;123(6):2605-2610. doi: https://doi.org/10.1210/endo-123-6-2605
23. Surya S, Horowitz J, Goldenberg N, et al. The Pattern of Growth Hormone Delivery to Peripheral Tissues Determines Insulin-Like Growth Factor-1 and Lipolytic Responses in Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2828-2834. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2009-0638
24. Roth J, Glick SM, Yalow RS, et al. Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. *Metabolism*. 1963;12:577-579.
25. Okada K, Suzuki N, Sugihara H, et al. Effects of hyper- and hypoglycemia on blood growth hormone level in free-feeding rats with anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus. *Brain Res*. 1995;699(1):33-41. doi: https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00849-I
26. Renier G, Serri O. Effects of acute and prolonged glucose excess on growth hormone release by cultured rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*. 1991;54(5):521-525. doi: https://doi.org/10.1159/000125947
27. Murao K, Sato M, Mizobuchi M, et al. Acute effects of hypoglycemia and hyperglycemia on hypothalamic growth hormone-releasing hormone and somatostatin gene expression in the rat. *Endocrinology*. 1994;134(1):418-423. doi: https://doi.org/10.1210/endo.134.1.7903934
28. Giustina A. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human. *Endocr Rev*. 1998;19(6):717-797. doi: https://doi.org/10.1210/er.19.6.717
29. Giustina A, Bresciani E, Tassi C, et al. Effect of pyridostigmine on the growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in lean and obese type II Diabetic patients. *Metabolism*. 1994;43(7):893-898. doi: https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90273-9
30. Kopelman PG, Mason AC, Noonan K, Monson JP. Growth hormone response to growth hormone releasing factor in diabetic men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28(1):33-38. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb01200.x
31. Hayford J, Danney M, Hendrix J, et al. Integrated concentration of growth hormone in juvenile-onset diabetes. *Diabetes*. 1980;29(5):391-398. doi: https://doi.org/10.2337/diabetes.29.5.391
32. Ismail I, Scanlon M, Peters J. Cholinergic control of growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone in insulin dependent diabetics: evidence for attenuated hypothalamic somatostatinergic tone and decreased GH autofeedback. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(2):149-157. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb00987.x
33. Patel YC, Wheatley T, Zingg HH. Increased blood somatostatin concentration in streptozotocin diabetic rats. *Life Sci*. 1980;27(17):1563-1570. doi: https://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90565-2
34. Ndon JA, Giustina A, Wehrenberg WB. Hypothalamic regulation of impaired growth hormone secretion in diabetic rats. 1. Studies in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 1992;55(5):500-505. doi: https://doi.org/10.1159/000126163
35. Joanny P, Peyre G, Steinberg J, et al. Effect of diabetes on in vivo and in vitro hypothalamic somatostatin release. *Neuroendocrinology*. 1992;55(5):485-491. doi: https://doi.org/10.1159/000126161
36. Tannenbaum GS. Growth hormone secretory dynamics in streptozotocin diabetes: evidence of a role for endogenous circulating somatostatin. *Endocrinology*. 1981;108(1):76-82. doi: https://doi.org/10.1210/endo-108-1-76
37. Olchovsky D, Bruno JF, Wood TL, et al. Altered pituitary growth hormone (GH) regulation in streptozotocin-diabetic rats: a combined defect of hypothalamic somatostatin and GH-releasing factor. *Endocrinology*. 1990;126(1):53-61. doi: https://doi.org/10.1210/endo-126-1-53

38. Liu K, Paterson AJ, Konrad RJ, et al. Streptozotocin, an O-GlcNAcase inhibitor, blunts insulin and growth hormone secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;194(1-2):135-146. doi: https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00155-7
39. de Castro Barbosa T, Lourenço Poyares L, Fabres Machado U, et al. Chronic oral administration of arginine induces GH gene expression and insulin resistance. *Life Sci*. 2006;79(15):1444-1449. doi: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.04.004
40. Maccario M, Procopio M, Grottoli S, et al. Effects of acipimox, an antilipolytic drug, on the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in obesity. *Metabolism*. 1996;45(3):342-346. doi: https://doi.org/10.1016/s0026-0495(96)90288-7
41. Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C, et al. Free fatty acids block growth hormone (GH) releasing hormone-stimulated GH secretion in man directly at the pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(4):634-642. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-65-4-634
42. Ho PJ, Friberg RD, Barkan AL. Regulation of pulsatile growth hormone secretion by fasting in normal subjects and patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):812-819. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517371
43. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1254-1262. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2007-2084
44. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Growth hormone nadir during oral glucose load depends on waist circumference, gender and age: normative data in 231 healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):234-240. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03896.x
45. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(5):1081-1088. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-1081
46. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, et al. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med*. 1984;311(22):1403-1407. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM198411293112203
47. Anderwald C-H, Tura A, Gessl A, et al. Whole-Body Insulin Sensitivity Rather than Body-Mass-Index Determines Fasting and Post-Glucose-Load Growth Hormone Concentrations. Wölfl S, ed. *PLoS One*. 2014;9(12):e115184. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115184
48. Garmes HM, Castillo AR. Insulin signaling in the whole spectrum of GH deficiency. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(6):582-591. doi: https://doi.org/10.20945/2359-3997000000188
49. Cornford AS, Barkan AL, Hinko A, et al. Suppression in growth hormone during overeating ameliorates the increase in insulin resistance and cardiovascular disease risk. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(10):E1264-E1272. doi: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00320.2012
50. Hartman ML, Clayton PE, Johnson ML, et al. A low dose euglycemic infusion of recombinant human insulin-like growth factor I rapidly suppresses fasting-enhanced pulsatile growth hormone secretion in humans. *J Clin Invest*. 1993;91(6):2453-2462. doi: https://doi.org/10.1172/JCI116480
51. Chapman IM, Hartman ML, Pieper KS, et al. Recovery of growth hormone release from suppression by exogenous insulin-like growth factor I (IGF-I): evidence for a suppressive action of free rather than bound IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2836-2842.
52. Chapman IM, Hartman ML, Pezzoli SS, et al. Effect of aging on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor-I negative feedback. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(9):2996-3004. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4223
53. Yamashita S, Melmed S. Insulin regulation of rat growth hormone gene transcription. *J Clin Invest*. 1986;78(4):1008-1014. doi: https://doi.org/10.1172/JCI112654
54. Yamashita S, Melmed S. Effects of insulin on rat anterior pituitary cells. Inhibition of growth hormone secretion and mRNA levels. *Diabetes*. 1986;35(4):440-447. doi: https://doi.org/10.2337/diab.35.4.440
55. Prager D, Gebremedhin S, Melmed S. An insulin-induced DNA-binding protein for the human growth hormone gene. *J Clin Invest*. 1990;85(5):1680-1685. doi: https://doi.org/10.1172/JCI114620
56. Prager D, Melmed S. Insulin regulates expression of the human growth hormone gene in transfected cells. *J Biol Chem*. 1988;263(32):16580-16585. doi: https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)37429-5
57. Kim K, Lee J, Cho JH, Kim E-K. Insulin synthesized in the paraventricular nucleus of the hypothalamus regulates body length by modulating pituitary growth hormone production. *IBRO Reports*. 2019;6:S390. doi: https://doi.org/10.1016/j.ibror.2019.07.1239
58. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-2573. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMra062453
59. Plöckinger U. Medical therapy of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:268957. doi: https://doi.org/10.1155/2012/268957
60. Masuda A, Shibasaki T, Nakahara M, et al. The effect of glucose on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(3):523-526. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-60-3-523
61. Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):265-271. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01595.x
62. Peñalva A, Burguera B, Casabiell X, et al. Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses the inhibitory effect of hyperglycemia on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in man: does acute hyperglycemia act through hypothalamic release of somatostatin?. *Neuroendocrinology*. 1989;49(5):551-554. doi: https://doi.org/10.1159/000125166
63. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(3):325-328. doi: https://doi.org/10.1042/cs1030325
64. Pena-Bello L, Pertega-Diaz S, Outeiriño-Blanco E, et al. Effect of Oral Glucose Administration on Rebound Growth Hormone Release in Normal and Obese Women: The Role of Adiposity, Insulin Sensitivity and Ghrelin. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121087. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121087
65. Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, et al. Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(3):771-776. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-70-3-771
66. Grottoli S, Razzore P, Gaia D, et al. Three-hour spontaneous GH secretion profile is as reliable as oral glucose tolerance test for the diagnosis of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2):123-127. doi: https://doi.org/10.1007/BF03345139
67. Hage M, Kamenický P, Chanson P. Growth Hormone Response to Oral Glucose Load: From Normal to Pathological Conditions. *Neuroendocrinology*. 2019;108(3):244-255. doi: https://doi.org/10.1159/000497214
68. Misra M, Cord J, Prabhakaran R, et al. Growth hormone suppression after an oral glucose load in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4623-4629. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2007-1244
69. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, et al. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3142-3147. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8631
70. Russell-Aulet M, Jaffe CA, Demott-Friberg R, et al. In vivo semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3490-3497. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6063
71. Verrua E, Filopanti M, Ronchi CL, et al. GH response to oral glucose tolerance test: a comparison between patients with acromegaly and other pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E83-E88. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2010-1115
72. Colao A, Amato G, Pedroncelli AM, et al. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(6):532-538. doi: https://doi.org/10.1007/BF03345496
73. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):374-381. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-72-2-374

74. Freda PU, Landman RE, Sundeen RE, et al. Gender and age in the biochemical assessment of cure of acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(3):163-171. doi: https://doi.org/10.1023/a:1015314906972
75. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, et al. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(4):244-253. doi: https://doi.org/10.1080/00365540410019381
76. Yalow RS, Goldsmith SJ, Berson SA. Influence of physiologic fluctuations in plasma growth hormone on glucose tolerance. *Diabetes*. 1969;18(6):402-408. doi: https://doi.org/10.2337/diab.18.6.402
77. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-1335. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443
78. Devesa J, Diaz MJ, Tresguerres JA, et al. Evidence that alpha 2-adrenergic pathways play a major role in growth hormone (GH) neuroregulation: alpha 2-adrenergic agonism counteracts the inhibitory effect of muscarinic cholinergic receptor blockade on the GH response to GH-releasing hormone, while alpha 2-adrenergic blockade diminishes the potentiating effect of increased cholinergic tone on such stimulation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):251-256. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-73-2-251
79. Low LCK. Growth Hormone-Releasing Hormone: Clinical Studies and Therapeutic Aspects. Seoane LM, ed. *Neuroendocrinology*. 1991;53(1):37-40. doi: https://doi.org/10.1159/000125793

Рукопись получена: 09.09.2020. Одобрена к публикации: 21.01.2021. Опубликована online: 10.02.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чичкова Валентина Валерьевна**, клинический ординатор [**Valentina V. Chichkova**, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6229-7274; eLibrary SPIN: 9386-8320; e-mail: chichkova0303@gmail.com

Соркина Екатерина Леонидовна, к.м.н., с.н.с. [Ekaterina L. Sorkina, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7006-0664; eLibrary SPIN: 7777-0248; e-mail: sorkina@bk.ru
Скляник Игорь Александрович, н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, research associate]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7768-4717; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com
Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5057-127X; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru
Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., проф., академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5634-7877; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: teofrast2000@mail.ru
Баркан Ариэль, д.м.н., профессор медицины и нейрохирургии, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета [Ariel Barkan, MD, Professor of Medicine and Neurosurgery, Co-Director, Pituitary and Neuroendocrine Center, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Internal Medicine, Department of Neurosurgery, University of Michigan]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5453-0248; e-mail: abarkan@umich.edu

ЦИТИРОВАТЬ:

Соркина Е.Л., Чичкова В.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Баркан А. Роль глюкозы и инсулина в метаболической регуляции секреции гормона роста // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 52-59. doi: https://doi.org/10.14341/probl12660

TO CITE THIS ARTICLE:

Sorkina EL, Chichkova VV, Sklyanik IA, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, Barkan A. The role of glucose and insulin in the metabolic regulation of growth hormone secretion. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):52-59. doi: https://doi.org/10.14341/probl12660

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА, В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

© Е.А. Трошина[1], Н.В. Мазурина[1], Е.С. Сенюшкина[1]*, Н.П. Маколина[1], М.О. Галиева[1], Л.В. Никанкина[1], Н.М. Малышева[1], А.Б. Даржаа[2], Ю.С. Сенги[2]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Министерство здравоохранения Республики Тыва, Кызыл, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Республика Тыва — регион с доказанным тяжелым природным йодным дефицитом и высокой распространенностью ЙДЗ (йододефицитных заболеваний). Однако в регионе в определенные периоды времени предпринимались меры по ликвидации дефицита йода в питании населения. В статье представлены результаты проведенного в октябре 2020 г. специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России контрольно-эпидемиологического исследования, направленного на оценку современного состояния йодной обеспеченности населения Республики Тыва. Исследование проведено по поручению Министерства здравоохранения России в рамках государственного задания «Научная оценка необходимости принятия дополнительных нормативных правовых и иных мер по ликвидации йодного дефицита в пилотных регионах с тяжелым йодным дефицитом» (фрагмент, посвященный контрольно-эпидемиологическим исследованиям в регионе), «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения» (аналитический обзор мероприятий, предшествующих контрольно-эпидемиологическим исследованиям в регионе).

ЦЕЛЬ. Оценка йодной обеспеченности населения Республики Тыва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в трех населенных пунктах республики — гг. Кызыл, Шагонар, п. Сарыг-Сеп. Обследованы 227 школьников допубертатного возраста (8–10 лет) с проведением сбора анамнеза, осмотра врача-эндокринолога, пальпации щитовидной железы, забора разовых образцов мочи в одноразовые микропробирки типа Эппендорф, с последующей заморозкой до -20–25 °С для дальнейшего определения концентрации йода в моче с помощью церий-арсенитного метода в лаборатории (клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Кроме того, всем школьникам выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы (с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультичастотным линейным датчиком 10–15 МГц, в положении лежа). Рост и вес детей определялись по стандартной методике в момент обследования. Проведены сбор образцов пищевой соли, которая используется в семьях школьников, и определение наличия йодата калия в ней экспресс-методом.
Родители школьников подписали информированные согласия на проведение обследования детей. Разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России получено 25 марта 2020 г., № 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обследованы 227 школьников 8–10 лет. Определена медианная концентрация йода в моче, исследовано наличие йодата калия в пищевой соли и проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы с целью уточнения йодной обеспеченности, охвата использования йодированной соли в питании и распространенности зоба.
Медианная концентрация йода в моче составила 153 мкг/л, частота зоба — 7,7%, доля йодированной соли — 95,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показатель медианной концентрации йода в моче свидетельствует об оптимальной йодной обеспеченности населения Тывы. Частота зоба у школьников значимо снизилась по сравнению с данными, полученными в ходе предыдущих эпидемиологических исследований. Доля домохозяйств, использующих йодированную соль (более 90%), свидетельствует об эффективности профилактических мероприятий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный дефицит; диффузный зоб; йодированная соль.

MONITORING OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS IN THE REPUBLIC OF TYVA

© Ekaterina A. Troshina[1], Natalya V. Mazurina[1], Evgeniya S. Senyushkina[1]*, Natalya P. Makolina[1], Marina O. Galieva[1], Larisa V. Nikankina[1], Natalia M. Malysheva[1], Arzhaana B. Darzhaa[2], Yulia S. Sengi[2]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]Ministry of Health of the Republic of Tuva, Kyzyl, Russia

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 21.12.2020. Accepted: 28.01.2021.

BACKGROUND: The Republic of Tyva is a region with a proven severe natural iodine deficiency and a high prevalence of IDD (iodine deficiency disorders). However, in the region in certain periods of time, measures were taken to eliminate iodine deficiency in the diet of the population. The article presents the results of the October 2020. by specialists of the Endocrinology Research Centre, a control and epidemiological study aimed at assessing the current state of iodine supply in the population of the Republic of Tyva. The study was carried out on behalf of the Ministry of Health of Russia within the framework of the state task «Scientific assessment of the need to take additional regulatory legal and other measures to eliminate iodine deficiency in pilot regions with severe iodine deficiency».

AIM: Assessment of iodine supply of the population of the Republic of Tuva.

MATERIALS AND METHODS: The research was carried out in three settlements of the republic — years. Kyzyl, Shagonar, Saryg-Sep settlement. A total of 227 pre-pubertal schoolchildren (8–10 years old) were examined with anamnesis collection, examination by an endocrinologist, palpation of the thyroid gland, collection of single urine samples into disposable eppendorfs, followed by freezing to minus 20–25 degrees to further determine the concentration of iodine in urine with using the cerium-arsenitic method in the laboratory (clinical diagnostic laboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia). In addition, all schoolchildren underwent an ultrasound examination of the thyroid gland (using a portable ultrasound machine LOGIQe (China) with a multifrequency linear transducer 10–15 MHz, in the supine position). The height and weight of children was determined according to the standard method at the time of the examination. A collection of samples of edible salt, which is used in families of schoolchildren, was carried out and the presence of iodine in it was determined by an express method for the qualitative determination of potassium iodate.
Parents of schoolchildren signed informed consent for the examination of children. Permission of the local ethical committee of the Endocrinology Research Centre — received, date: March 25, 2020, N 5.

RESULTS: 227 schoolchildren of 8–10 years old were examined. The median concentration of iodine in urine was determined, the presence of iodine in food salt was investigated, and an ultrasound examination of the thyroid gland was carried out in order to clarify the iodine supply, the coverage of the use of iodized salt in nutrition and the prevalence of goiter.

The median concentration of iodine in urine was 153 μg/l, the frequency of goiter was 7.7%, and the proportion of households using iodized salt was 95.2%.

CONCLUSION: Results of assessment (median urinary iodine concentration) confirm that population of Tuva, Russian Federation, has optimum iodine nutrition. The prevalence of goiter in schoolchildren significantly decreased compared to earlier assessments. The proportion of households using iodized salt indicates the effectiveness of preventive measures in the region.

KEYWORDS: iodine deficiency; goiter; iodized salt.

ОБОСНОВАНИЕ И КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ

К йододефицитным заболеваниям (ЙДЗ) относят все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате дефицита йода в питании, которые могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода (определение ВОЗ) [1, 2]. Самым распространенным проявлением ЙДЗ является диффузный нетоксический зоб. Существует четкая зависимость между низким содержанием йода в пище и воде и развитием зоба у населения. Когда йод поступает в достаточном количестве, наблюдается значительное уменьшение распространенности зоба [3]. Хронический дефицит йода приводит также к развитию узлового зоба, умственной и физической отсталости детей, невынашиванию беременности [1–6]. ЙДЗ определяют состояние здоровья населения и интеллектуальный уровень общества [7]. Согласно заключению ВОЗ, недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости, которую можно предупредить [8].

Еще в 1915 г. Дэвидом Марином были сформулированы современные методы профилактики зоба как самого распространенного проявления дефицита йода [2]. В том же году в Швейцарии Ханцигер предложил использовать йодированную соль для профилактики зоба. Наиболее эффективным и безопасным методом решения проблемы дефицита йода в популяции является йодирование пищевой поваренной соли, производимое путем добавления к обычной соли йодата калия [2].

В 1990–2006 гг. сотрудниками ЭНЦ РАМН (в настоящее время «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ) были проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования, результаты которых показали, что в Российской Федерации практически нет регионов, где население не подвергалось бы риску развития ЙДЗ. Йодный дефицит был в большей степени выражен в восточной части страны по сравнению с западной. В некоторых удаленных регионах были обнаружены тяжелые проявления йодного дефицита [2].

Мониторинг эффективности профилактических программ осуществляется путем организации непрерывной оценки обеспеченности населения йодом. Критериями эффективности программ массовой йодной профилактики, рекомендованными ВОЗ и ЮНИСЕФ, являются

значение медианной концентрации йода в моче, доля домохозяйств, использующих в питании йодированную соль, и распространенность эндемического зоба у школьников [8, 9]. Причем основным эпидемиологическим показателем, характеризующим обеспеченность йодом жителей того или иного региона на данный момент времени, является медианная концентрация йода в моче. Данный показатель считается высокочувствительным, быстро реагирующим на изменения в уровне потребления йода, имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики ЙДЗ. Выбор репрезентативной группы для оценки йодной обеспеченности популяции осуществляется кластерным методом, что является наиболее эффективным и обоснованным с практической точки зрения [2]. Чаще всего подобные исследования проводятся на базе школ, включают детей 8–10 лет. Другой эпидемиологический показатель состояния йодного дефицита — распространенность зоба — в большей степени отражает результаты долгосрочных мероприятий, а не текущую ситуацию [8, 9].

В 1996–1998 гг. в Республике Тыва впервые было проведено комплексное эпидемиологическое исследование с целью оценки тяжести дефицита йода и распространенности ЙДЗ с использованием современных методов, по результатам которого был выявлен тяжелый йодный дефицит. Впервые обнаружен очаг тяжелой йодной недостаточности с высокой распространенностью ЙДЗ: в Чаа-Хольском районе республики медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) составила 16,1 мкг/л, экскреция йода с мочой была снижена у 98,5% взрослых и у 100% детей; распространенность зоба по данным пальпации щитовидной железы (ЩЖ) у школьников составила 83,4%, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) — от 27,2 до 98,5% в разных возрастных группах. Были выявлены случаи эндемического кретинизма и проведено изучение его клинико-эпидемиологических особенностей совместно с профессором G. Robert DeLong (Duke University Medical School, Durham, NC, USA). Частота повышения тиреотропного гормона (ТТГ) при неонатальном скрининге (более 5 мЕд/л) по республике составила 37,6%, что соответствовало тяжелому йодному дефициту. В западной, наиболее населенной части республики неонатальный ТТГ выше 5 мЕд/л определялся в различных районах с частотой от 40,4 до 74,6% случаев. Распространенность эндемического кретинизма в республике достигала 3,5%, при этом были выявлены различные его формы: неврологический, смешанный, микседематозный, с преобладанием последнего (77,6%), имеющего характерные признаки тяжелого гипотиреоза, умственной отсталости, эмоционально-волевых нарушений. По результатам проведенных исследований были даны рекомендации по обязательному использованию йодированной соли в питании населения на постоянной основе как средства массовой профилактики ЙДЗ [10].

В 1998–1999 гг. Правительством Республики Тыва совместно с учеными НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН разработана программа ликвидации йодного дефицита «Неотложные меры борьбы с йододефицитными заболеваниями в Республике Тыва на 2000–2002 годы», основанная на использовании йодированной поваренной соли и препаратов йода (антиструмина и йодида калия) для массовой и групповой профилактики. Мероприятия в рамках данной программы фактически стали реализовываться с 1999 г., практически с момента ее разработки. В районы (кожууны) была завезена йодированная соль, школьникам, беременным и кормящим женщинам стали назначать антиструмин с содержанием йода в одной таблетке 1000 мкг.

В последующие годы проводился мониторинг ЙДЗ и эффективности профилактических мероприятий. Так, исследования концентрации йода в моче у школьников, проведенные в 1998–2001 гг., позволили оценить динамику йодной обеспеченности на фоне проведения йодной профилактики в республике. Например, в конце 1998 г. в западном Сут-Хольском районе мКЙМ составляла 26,6 мкг/л, 80% обследованных детей препубертатного возраста имели уровни экскреции йода с мочой менее 50 мкг/л и 28% — менее 20 мкг/л, что свидетельствовало о недостаточной эффективности профилактических мероприятий в этом районе, причем аналогичные данные были получены и в ряде других районов республики. Однако уже в 1999 г., на фоне начала активных профилактических мер, частота значений неонатального ТТГ >20 мЕд/л уменьшилась в целом по республике в 4,5 раза (с 8,48 до 1,76%). Также в 1999 г. в целом по республике в 12,7 раза снизилась частота значений неонатального ТТГ от 50 до 100 мЕд/л, а значения ТТТ более 100 мЕд/л не выявлялись [11].

По данным исследования 2000 г., проведенного в отдаленных и труднодоступных районах Тывы — Тоджинском и Каа-Хемском, сохранялась недостаточная йодная обеспеченность населения: мКЙМ у детей составила 56,1 мкг/л и 38,2 мкг/л соответственно. Однако в это же время в г. Кызыл уже выявлялась нормальная йодная обеспеченность школьников, регулярно получавших антиструмин: мКЙМ составила 181,4 мкг/л, при этом у 79% обследованных КЙМ превышала 100 мкг/л и только у 5% была менее 50 мкг/л, что свидетельствовало об адекватности йодной профилактики. Исследования, проведенные в 2001 г. в западных — Чаа-Хольском, Дзун-Хемчикском районах и на юге Тывы — в Овюрском районе, показали, что мКЙМ у детей препубертатного возраста соответствовала целевым значениям. Более 50% проб мочи имели концентрацию йода от 100 до 200 мкг/л и менее 20% проб — менее 50 мкг/л.

В 2000–2001 гг. ЭНЦ РАМН совместно с Министерством здравоохранения республики организована экспедиция в 5 кожуунов с целью проведения мониторинга зобной эндемии на фоне йодной профилактики, по итогам которой отмечена положительная динамика: частота зоба снизилась до 30–50%, мКЙМ повысилась до 90–100 мкг/л. Было рекомендовано продолжить проведение индивидуальной йодной профилактики препаратами йодида калия беременным и кормящим женщинам, широко использовать йодированную соль в питании населения.

По данным анкетирования населения Республики Тыва в 2008 г., проведенного под руководством главного внештатного эндокринолога Чубаровой Р.В., пищевая поваренная йодированная соль употреблялась уже в 47% домохозяйств, всем беременным в женских консультациях назначались препараты йодида калия. Тем не менее, несмотря на проводимую профилактику, по данным официальной статистики, за 2012–2015 гг. отмечался некоторый рост заболеваемости эндемическим зобом среди подростков: с 18 380 в 2012 г. до 21 630 в 2015 г.,

что послужило основанием для более активной разъяснительной работы с населением со стороны врачей-эндокринологов и терапевтов. В 2016 г. данный показатель несколько улучшился — было выявлено 14 183 случаев, однако в целом сохранялась высокая заболеваемость ЙДЗ — 3532,9 на 100 тыс. населения, что было на 82% выше среднероссийских показателей; причем наиболее высокая заболеваемость отмечалась у детей и подростков (в 4,5 и 4 раза выше, чем в среднем по РФ).

В 2016 г. Правительство Республики Тыва издало распоряжение «Об утверждении межведомственного плана мероприятий по формированию здорового образа жизни у населения Республики Тыва на 2016–2018 годы» [12], согласно которому, предприятиям пищевой и перерабатывающей промышленности рекомендовано использовать йодированную соль при производстве молочной продукции и хлебобулочных изделий; управлению Роспотребнадзора и Министерству сельского хозяйства и продовольствия поручено проводить контрольные мероприятия по использованию йодированной соли при производстве продуктов питания. Данные мероприятия существенно повлияли на обеспеченность населения республики йодом.

Не исключено, что реализация этих мер стала причиной позитивных изменений, зафиксированных Росстатом, а именно: за период 2017–2019 гг. общая заболеваемость патологиями ЩЖ в Республике Тыва составила 3361,8 случая на 100 тыс. населения, в том числе на долю заболеваний, связанных с дефицитом йода, приходилось 2811,2 случая. По результатам неонатального скрининга заболеваемость врожденным гипотиреозом составила всего 2 случая на 6989 новорожденных в 2017 г., в 2018–2019 гг. случаев врожденного гипотиреоза зафиксировано не было [13].

Таким образом, результаты неонатального скрининга подтверждают эффективность профилактических программ: по данным медико-генетической службы республики, в 2019 г. при обследовании 6023 новорожденных только у 128 (2,1%) уровень ТТГ превышал 5 мЕд/л.

В настоящее время основной акцент в регионе сделан на массовой йодной профилактике путем использования йодированной соли в питании населения.

С целью оценки эффективности профилактических мероприятий в регионе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ по поручению Минздрава России в октябре 2020 г. проведено эпидемиологическое исследование, направленное на уточнение текущей йодной обеспеченности населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка текущей йодной обеспеченности населения Республики Тыва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Республике Тыва: в центральной части — в г. Кызыл; г. Шагонар (Улуг-Хемский кожуун), находящемся в 115 км западнее г. Кызыл, и п.г.т. Сарыг-Сеп (Каа-Хемский кожуун), расположенном в 90 км к юго-востоку от столицы.

В исследование были включены ученики следующих средних общеобразовательных учреждений: в г. Кызыл — МБОУ «Гимназия №5» и МБОУ «Гимназия №9», в г. Шагонар — МБОУ СОШ №1, в Каа-Хемском кожууне — МОУ «СОШ №1 им. Ю.А. Гагарина» п.г.т. Сарыг-Сеп, МОУ «СОШ №2 им. С.К. Тока» п.г.т. Сарыг-Сеп, МБОУ СОШ п. Усть-Бурен, МБОУ СОШ с. Бурен-Хем, МБОУ СОШ с. Дергиз-Аксы.

Исследование проводилось одномоментно с 12 по 16 октября 2020 г.

Выбор школ и населенных пунктов проводился с учетом количества обучающихся детей и возможности обследовать одномоментно не менее 30 детей в возрасте 8–10 лет.

Выборка обследованных детей была сформирована методом систематического выбора с учетом обучения в школах не только детей, проживающих в данном городе или поселке, но и детей, приезжающих из других населенных пунктов региона.

Дизайн исследования — одномоментное популяционное.

МЕТОДЫ

Обследовано 227 школьников допубертатного возраста (8–10 лет) (рис. 1) с проведением сбора анамнеза,

Рисунок 1. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводят обследование в Республике Тыва.

осмотра врача-эндокринолога, пальпации ЩЖ, забора разовых образцов мочи в одноразовые микропробирки типа Эппендорф, с последующей заморозкой до -20–25°С. Рост и вес детей определялись по стандартной методике в момент обследования.

Всем школьникам выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ. УЗИ ЩЖ проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультичастотным линейным датчиком 10–15 МГц в положении лежа. Объем ЩЖ рассчитывался по формуле:

Vщж = [(Шпр. × Дпр. × Тпр.) + (Шл. × Дл. × Тл.)] × 0,479,

где Vщж — объем щитовидной железы;

Шпр. — ширина правой доли щитовидной железы;

Шл. — ширина левой доли щитовидной железы;

Дпр. — длина правой доли щитовидной железы;

Дл. — длина левой доли щитовидной железы;

Тпр. — толщина правой доли щитовидной железы;

Тл. — толщина левой доли щитовидной железы.

У детей соответствие объема ЩЖ нормативным показателям, разработанным Zimmermann M. и соавт., оценивалось с учетом площади поверхности тела и пола [14].

Концентрация йода в моче определялась церий-арсенитным методом в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Данная методика обеспечивает выполнение измерений концентрации общего йода в моче в диапазоне концентраций 20–300 мкг/л (0,16–2,37 мкмоль/л). Общий йод представляет собой сумму связанного йода и свободного йодида [15].

Родители школьников подписали информированные согласия на проведение обследования детей. Разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России получено 25 марта 2020 г., № 5.

Был проведен сбор образцов пищевой соли, которая используется в семьях школьников. 213 образцов были исследованы на предмет содержания йодата калия с использованием экспресс-метода.

Принцип метода заключается в изменении окраски раствора крахмала при выделении свободного йода из соли после обработки ее тест-раствором. Степень изменения окраски оценивается визуально.

Статистический анализ

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов от общего количества. Для описательного статистического анализа концентрации йода в моче были использованы значения медианы и частотного распределения.

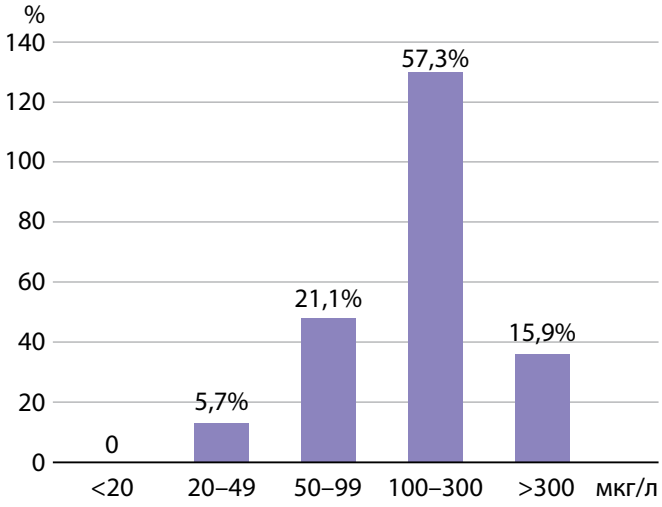

Рисунок 2. Частотное распределение концентрации йода в моче у обследованных школьников.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25 марта 2020 г. (протокол № 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

мКЙМ у школьников составила 153 мкг/л, что соответствует целевым значениям и подтверждает достаточное его потребление. Частотное распределение показателей концентрации йода в моче в обследованной выборке представлено на рисунке 2.

Частота зоба у детей по данным УЗИ варьировала от 3,3 до 11,1%. Средняя частота зоба в обследованной выборке составила 7,7%.

Результаты проведенных исследований в населенных пунктах Республики Тыва представлены в таблице 1.

Во всех районах, в которых проводилось исследование, доля образцов йодированной соли составила практически 95% (рис. 3), что также соответствует критериям ВОЗ эффективности массовой йодной профилактики (не менее 90%).

Обращает на себя внимание, что более 90% всей пищевой соли, реализуемой населению в Республике Тыва, является йодированной. Органами здравоохранения на постоянной основе проводится активная разъяснительная работа о необходимости потребления исключительно йодированной соли.

Действительно, одним из ключевых компонентов профилактических программ по борьбе с ЙДЗ является информирование населения, прежде всего работниками здравоохранения. Примерами таких источников

Таблица 1. Результаты исследований в населенных пунктах Республики Тыва

Населенный пункт	Распространенность зоба, %	Медианная концентрация йода в моче, мкг/л	Доля йодированной соли, %
г. Кызыл	8,2	197	95,2
г. Шагонар	3,3	182	94,7
п. Сарыг-Сеп	11,1	121	94,5

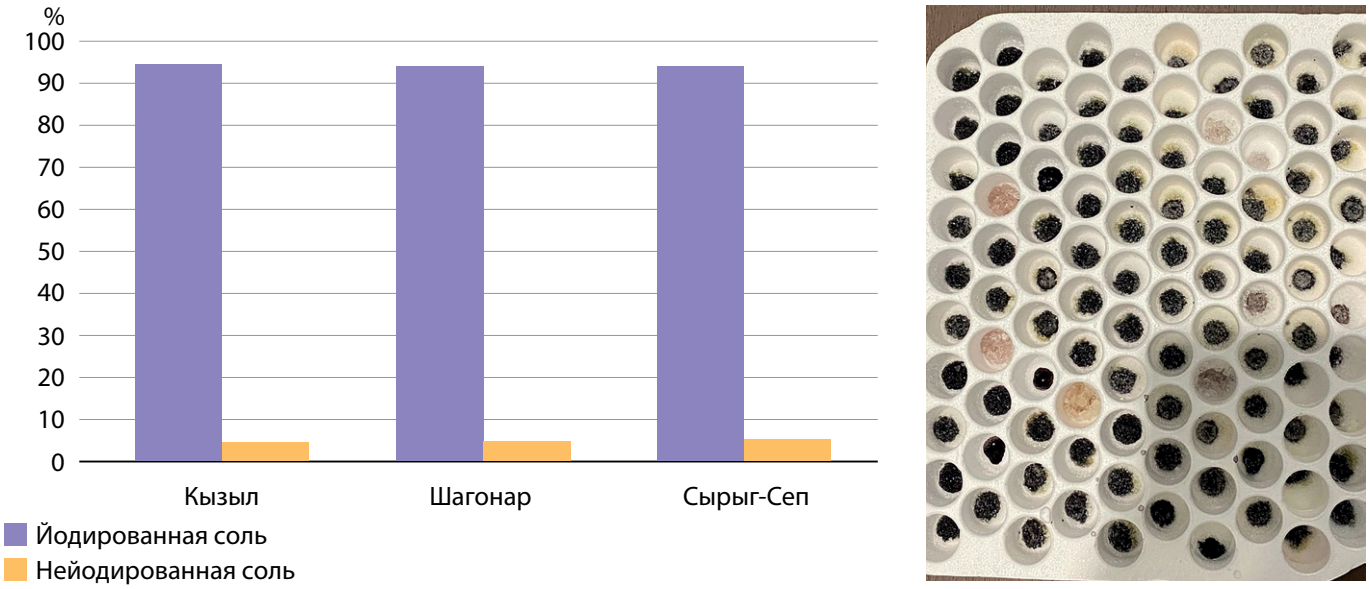

Рисунок 3. Результаты определения наличия йода в пищевой соли из домохозяйств (синее окрашивание образцов соли подтверждает наличие йодата калия).

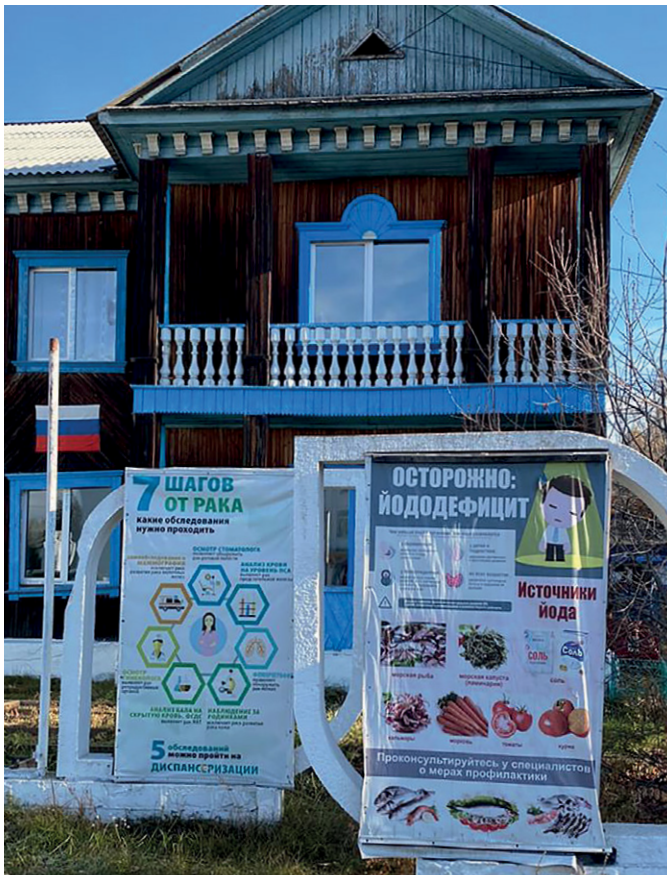

Рисунок 4. Поликлиника п. Сарыг-Сеп, информационные плакаты для населения.

информации являются плакаты, разработанные медицинскими специалистами и размещенные на территории поликлиник республики (рис. 4).

При сравнении показателей, характеризующих йодную обеспеченность населения прошлых лет, с показателями 2017–2020 гг. можно отчетливо проследить динамику от тяжелого йодного дефицита до адекватной обеспеченности населения йодом, что, бесспорно, связано с использованием йодированной соли большей частью населения Республики Тыва.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью проведенного исследования было оценить эффективность массовой йодной профилактики в Республике Тыва. При планировании исследования нами учитывались методические рекомендации ВОЗ, ЮНИСЕФ, IGN, в качестве оцениваемых параметров были выбраны три основных индикатора — мКЙМ, доля домохозяйств, использующих йодированную соль в питании, и частота зоба у школьников.

Результаты проведенного исследования позволяют говорить об адекватной йодной обеспеченности населения республики, поскольку и мКЙМ, и доля домохозяйств, использующих йодированную соль, соответствуют целевым значениям. Следует отметить, что именно значение мКЙМ наиболее быстро меняется на фоне проводимых профилактических мероприятий.

ВОЗ декларирует, что в условиях нормальной йодной обеспеченности частота зоба у детей школьного возраста должна быть не выше 5%. Следует учитывать, что после нормализации потребления йода потребуется несколько лет, прежде чем частота зоба у школьников станет ниже 5%. Очевидно, что этот показатель не может измениться быстро. Ожидать снижения распространенности зоба можно через 5–10 лет, в течение которых профилактические мероприятия будут проводиться на постоянной основе. Тем не менее уже сейчас впечатляет достигнутый результат: распространенность зоба у школьников за последние 20 лет снизилась в 12 раз и составляет всего лишь 7,7%.

Помимо того, что частота зоба может считаться лишь косвенным показателем уровня потребления йода, на показатели распространенности зоба, по данным УЗИ, влияет ряд объективных и субъективных факторов, включая квалификацию специалиста, технические погрешности при изменении размеров железы и другие факторы. У ребенка объем ЩЖ зависит от степени физического развития, поэтому полученный показатель сопоставляется с нормативами в зависимости от площади поверхности тела, полученными в регионах без дефицита йода. Референсные значения будут зависеть и от этнического

состава обследованной когорты детей. В настоящее время общепринятых стандартов объема ЩЖ у детей нет.

Здравоохранение Республики Тыва уверенно демонстрирует успех в решении проблемы тяжелого дефицита йода, последовательно проводя профилактические мероприятия в регионе, что подтверждается результатами проведенного нами исследования.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что в Республике Тыва (регионе с тяжелым природным йодным дефицитом) в настоящее время имеет место достаточная обеспеченность населения йодом. Медианная концентрация йода в моче составляет 153 мкг/л, что, согласно рекомендациям ВОЗ, отражает адекватное йодное обеспечение и прямо коррелирует с использованием йодированной соли в домохозяйствах (более 90%).

Распространенность диффузного нетоксического (эндемического) зоба у школьников достоверно снизилась с 96% в 1996–1998 гг. до 7,7% в 2020 г. на фоне массовой йодной профилактики йодированной солью.

Сопоставление с другими публикациями

Сравнивая полученные нами результаты с другими подобными исследованиями, стоит отметить опыт Республики Беларусь, где на постоянной основе проводится массовая йодная профилактика. Йодный дефицит в республике был ликвидирован (мКЙМ, по данным многочисленных исследований, выше 100 мкг/л) благодаря принятию в 2001 г. Постановления Правительства РБ об обязательном использовании йодированной соли при производстве продуктов питания [16]. В последующем, в 2008 г. эти меры были закреплены в дополнении к Закону Беларуси «О качестве и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека» [17].

Аналогичная картина по устойчивому устранению дефицита йода в питании наблюдается во многих странах, которые ввели массовую йодную профилактику йодированной солью, например, в Армении, где начиная с 1997 г. при технической поддержке Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) было возобновлено производство йодированной соли, а выпуск нейодированной соли для населения и пищевой промышленности был прекращен. В 2004 г. в Армении принято Постановление Правительства, согласно которому вся производимая в стране пищевая поваренная соль должна быть йодированной, а импорт нейодированной соли запрещен [18]. Йодный дефицит в стране был ликвидирован, что подтверждается результатами национальных эпидемиологических исследований [18].

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость полученных нами результатов состоит в подтверждении эффективности программы массовой йодной профилактики с использованием йодированной соли, результатом осуществления которой стало значительное снижение распространенности диффузного нетоксического зоба.

Ограничения исследования

В Республике Тыва неоднократно проводились подобные исследования [1, 2, 6, 11]. Ограничением нашего исследования является недостаточно широкий охват населения удаленных и труднодоступных районов. Тем не менее, по нашему мнению, выборка достаточно репрезентативна с учетом предшествующих обследований. В дальнейшем планируются проведение мониторинга ситуации в регионе, обследование жителей труднодоступных районов, в т.ч. в рамках разрабатываемой региональной программы профилактики ЙДЗ на последующие годы.

Направления дальнейших исследований

В продолжение работы планируются исследование йодной обеспеченности беременных и кормящих женщин на фоне массовой йодной профилактики, уточнение и научное обоснование необходимости дополнительной йодной дотации в виде лекарственных препаратов йода данным группам населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аналитический обзор ситуации с йодной обеспеченностью населения Республики Тыва и динамики распространенности сопряженной с дефицитом йода патологии, в первую очередь зоба у школьников, а также актуальные данные, полученные в ходе контрольно-эпидемиологического исследования 2020 г., убедительно продемонстрировали эффективность массовой йодной профилактики йодированной солью. Пример Республики Тыва наглядно иллюстрирует возможность устранения тяжелого дефицита йода и достижения целевых значений экскреции йода с мочой при помощи системного потребления домохозяйствами исключительно йодированной соли и является весомым аргументом в пользу принятия в России закона о профилактике ЙДЗ при помощи йодированной соли. Разработка и реализация региональных профилактических программ, в т.ч. направленных на проведение системного биологического мониторинга эффективности йодной профилактики, — станут абсолютно гармонизированным шагом в контексте профилактики на государственном уровне.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственных заданий: «Научная оценка необходимости принятия дополнительных нормативных правовых и иных мер по ликвидации йодного дефицита в пилотных регионах с тяжелым йодным дефицитом», Рег. № 860000Ф.99.1.АЕ32АА00001 (фрагмент, посвященный контрольно-эпидемиологическим исследованиям в регионе); «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», Рег. № АААА-А20-120011790180-4 (аналитический обзор мероприятий, предшествующих контрольно-эпидемиологическим исследованиям в регионе).

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

Участие авторов. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Маколина Н.П., Галиева М.О., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Даржаа А.Б., Сенги Ю.С. — концепция и дизайн исследования, измерение антропометрических показателей, пальпация и УЗИ щитовидной железы,

проведение гормональных и биохимических исследований крови и мочи; Сенюшкина Е.С. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Благодарности за помощь в организации контрольно-эпидемиологических исследований в Республике Тыва: Министерству здравоохранения Республики Тыва в лице министра Сату Артыша Михайловича, Министерству образования и науки Республики Тыва в лице министра Республики Тыва Санчаа Татьяны Оюновны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика). Методическое пособие. — М.; 1999. [Dedov II, Gerasimov GA, Sviridenko NYu. *Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika). Metodicheskoe posobie.* Moscow; 1999. (In Russ.)].
2. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ОАО «Конти-Принт»; 2012. 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. *Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii: vremya prinyatiya reshenii.* Ed. by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: OAO «Konti-Print»; 2012. 232 p. (In Russ.)].
3. Трошина Е.А. *Зоб.* М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство»; 2012. 336 с. [Troshina EA. *Zob*. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo»; 2012. 336 p. (In Russ.)].
4. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., и др. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2016. — Т. 12. — №3. — С. 25-30. [Melnichenko GA, Troshina EA, Platonova NM, et al. The awareness of Russians about iodine deficiency diseases and methods of it's prevention. *Clin Exp Thyroidol*. 2017;12(3):25-30. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/ket2016325-30
5. Проект Федерального закона «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». [Draft Federal Law «O profilaktike zabolevanii, svyazannykh s defitsitom ioda» (In Russ.)].
6. Герасимов Г.А. Россия — страна контрастов // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2017. — Т. 13. — №2. — С. 6-12. [Gerasimov GA. Russia – the land of contrasts. *Clin Exp Thyroidol*. 2017;13(2):6-12. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/ket201726-12
7. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Йододефицитные заболевания в России. *Простое решение сложной проблемы*. - М.: Адамантъ, 2002
8. WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. *Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/* 1994.
9. WHO, UNICEF, ICCIDD. Progress towards the elimination if Iodine Deficiency Disorders (IDD) *WHO/Euro/NUT/* 1999.
10. DeLong GR. Xinjiang and Tyva: Two agricultural approaches to iodine supplementation and the flux of iodine through the environment. NC, USA: Duke University Medical School, Durham; 1999.
11. Осокина И.В. *Эпидемиологические и иммуногенетические особенности йододефицитных заболеваний и сахарного диабета у коренного и пришлого населения средней Сибири:* Дисс. … доктора мед. наук. — М.; 2002. [Osokina IV. *Epidemiologicheskie i immunogeneticheskie osobennosti iododefitsitnykh zabolevanii i sakharnogo diabeta u korennogo i prishlogo naseleniya srednei Sibiri*. [dissertation]. Moscow; 2002. (In Russ.)].
12. Нормативный документ. Распоряжение Правительства Республики Тыва от 12.05.2016 № 160-р. [Normativnyi dokument. Rasporyazhenie Pravitel'stva Respubliki Tyva ot 12.05.2016 № 160-r. (In Russ.)].
13. https://rosstat.gov.ru/
14. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/ Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):231-237. doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.231
15. Дедов И.И., Арбузова М.И., Ильин А.В. Йодная лаборатория. Принципы организации работы. М.; 2005. 48 с. [Dedov II, Arbuzova MI, Il'in AV. *Iodnaya laboratoriya. Printsipy organizatsii raboty.* Moscow; 2005. 48 p. (In Russ.)].
16. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., и др. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №3. — С. 170-179. [Mokhort TV, Kolomiets ND, Petrenko SV, et al. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in Belarus: results and problems. *Probl Endocrinol*. 2018;64(3):170-179. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl8686
17. Качан В.И., Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., и др. Стратегия устранения йодного дефицита в Республике Беларусь: оценка результатов 10-летней работы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2010. — Т. 6. — №3. — С. 30. [Kachan VI, Mokhort TV, Kolomiets ND, et al. Strategy for elimination of iodine deficiency in belarus: evaluation of 10 years experience. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2010;6(3):30. (In Russ.)].
18. Герасимов Г.А., Акопян Т.Е., Басалисян М.С., и др. Полное устранение дефицита йода в питании населения Армении путем всеобщего йодирования поваренной соли // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2006. — Т. 2. — №3. — С. 51. [Gerasimov GA, Akopyan TE, Basalisyan MS, et al. Total elimination of iodine deficiency in Armenia by universal salt iodination. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2006;2(3):51. (In Russ.)].

Рукопись получена: 21.12.2020. Одобрена к публикации: 28.01.2021. Опубликована online: 10.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сенюшкина Евгения Семеновна**, н.с. [**Evgeniya S. Senyushkina**, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7960-8315; eLibrary SPIN: 4250-5123; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru
Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8077-9381; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru
Маколина Наталья Павловна, н.с. [Natalya P. Makolina, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3805-7574; eLibrary SPIN: 7210-9512; e-mail: makolina.natalia@endocrincentr.ru
Галиева Марина Олеговна, к.м.н. [Marina O. Galieva, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4185-5139; eLibrary SPIN: 2821-6248; e-mail: doc.galieva@gmail.com

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8303-3825; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: nikankina.larisa@endocrincentr.ru
Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7321-9052; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: Malysheva.Natalya@endocrincentr.ru
Даржаа Аржаана Борисовна, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Тыва [Arzhaana B. Darzhaa, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3550-5626; eLibrary SPIN: 5271-6918; e-mail: darzhaa76@mail.ru
Сенги Юлия Сергеевна, главный внештатный детский специалист- эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Тыва [Yulia S. Sengi, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4672-5379; eLibrary SPIN: 4917-5201; e-mail: yu.sengi@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сенюшкина Е.С., Маколина Н.П., Галиева М.О., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Даржаа А.Б., Сенги Ю.С. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, в Республике Тыва // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 60-68. doi: https://doi.org/10.14341/probl12715

FOR CITATION

Troshina EA, Mazurina NV, Senyushkina ES, Makolina NP, Galieva MO, Nikankina LV, Malysheva NM, Darzhaa AB., Sengi Y.S. Monitoring of iodine deficiency disorders in the Republic of Tyva. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):60-68. doi: https://doi.org/10.14341/probl12715

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ МЕЛАТОНИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Р.К. Михеев[1], Е.Н. Андреева[1,2], Е.В. Шереметьева[1], Ю.С. Абсатарова[1]*, Т.А. Пономарева[1], О.Р. Григорян[1]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Одним из новых направлений в изучении нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением являются влияние и рецепторная чувствительность мелатонина на гонадотропную функцию гипофиза и овариогенез с учетом хронологии «светового загрязнения». На современном этапе литературы по влиянию аспектов «светового загрязнения» на проблему ожирения и нарушений репродуктивной функции в отечественной и зарубежной литературе крайне мало. Данный обзор является попыткой объединить вышеуказанную проблему в рамках аспектов влияния «светового загрязнения» и уровня рецепторной чувствительности мелатонина у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2015 по 2019 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 1992 г. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик», 2020–2022 гг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин; ожирение: репродукция; инсулинорезистентность.

ANALYSIS OF MELATONIN CONCENTRATION AND ITS CORRELATION WITH OVARIAN DISFUNCTION AMONG OBESE WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© Robert K. Mikheev[1], Elena N. Andreeva[1,2], Ekaterina V. Sheremetyeva[1], Yulia S. Absatarova[1]*, Tatiana A. Ponomareva[1], Olga R. Grigoryan[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

One of the new directions in the study of reproductive disorders in obese women is the effect and receptor sensitivity of melatonin on the gonadotropic function of the pituitary gland and ovariogenesis, taking into account the chronology of «light pollution». At the present stage, there is very little literature on the influence of the aspects of «light pollution» on the problem of obesity and reproductive disorders in the literature. This review is an attempt to combine the above problem in terms of the impact of «light pollution» and the level of receptor sensitivity of melatonin in women of reproductive age with obesity. The literature search was carried out in Russian (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English. Free access to the full text of the articles was a priority. The selection of sources was prioritized for the period from 2015 to 2019. However, given the insufficient knowledge of the chosen topic, the choice of sources was dated from 1992. The work was carried out as part of the study «Central and peripheral pathophysiological mechanisms of development of adipose tissue diseases, taking into account clinical and hormonal characteristics» 2020–2022.

KEYWORDS: melatonin; obesity: reproduction; insulin resistance.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы одним из новых и современных направлений в изучении нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением является проблема влияния мелатонина на гонадотропную функцию гипофиза/овариогенез; а также проблема хронологии «светового загрязнения». Однако на современном этапе данная проблема, являясь «пионерской», начала изучаться лишь у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ), эндометриозом и у больных с онкологическими заболеваниями. При этом, по последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 1980 по 2013 гг. в мире отмечено увеличение доли взрослых, имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше 25, с 28,8 до 36,9% у мужчин и с 29,8 до 38% у женщин. Согласно определению ВОЗ, ожирение — хроническое заболевание, вызываемое генетическими, метаболическими, поведенческими факторами, а также факторами окружающей среды, связанное с повышением частоты

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 08.12.2020. Accepted: 22.01.2021.

осложнений и смертностью [1]. Четкая тенденция к увеличению развития абдоминального ожирения у женщин с возрастом позволяет относить их в группу высокого риска развития обусловленных ожирением заболеваний. Увеличение абдоминальных жировых депо у женщин с андроидным типом ожирения связано с более выраженными изменениями показателей углеводно-жирового обмена. В настоящее время литературы по влиянию аспектов «светового загрязнения» на проблему ожирения и нарушений репродуктивной функции в отечественной и зарубежной литературе крайне мало. Данный обзор литературы является попыткой объединить проблему нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением в рамках аспектов влияния «светового загрязнения» и уровня мелатонина.

МЕЛАТОНИН

Все биологические ритмы находятся в строгой подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Гормоном-посредником, доносящим руководящие сигналы до органов и тканей, собственно и является мелатонин. При этом характер ответа регулируется не только уровнем гормона в крови, но и продолжительностью его ночной секреции. Кроме этого, мелатонин обеспечивает адаптацию эндогенных биоритмов к постоянно меняющимся условиям внешней среды. Регулирующая роль мелатонина универсальна для всех живых организмов, о чем свидетельствует присутствие этого гормона и четкая ритмичность его продукции у всех известных организмов, начиная с одноклеточных [2]. В рамках суточного ритма организма мелатонин поддерживает цикл сна/бодрствования, суточные изменения двигательной активности и температуры тела. Концентрация его в крови нарастает с наступлением темноты и достигает своего максимума за 1–2 ч до пробуждения. Изобретение более ста лет назад электричества и искусственного освещения кардинально изменило как световой режим, так и продолжительность воздействия света на человека. Воздействие света в ночное время, часто называемое «световым загрязнением», увеличилось и стало существенной частью современного образа жизни, что сопровождается множеством серьезных расстройств поведения и состояния здоровья. Согласно гипотезе «циркадианной деструкции», воздействие света в ночные часы нарушает эндогенный суточный ритм, подавляет ночную секрецию мелатонина, что приводит к снижению его концентрации в крови [2].

Тщательно проведенные исследования показали, что освещенность в 1,3 лк монохромного синего света или в 100 лк белого света может значительно подавить продукцию мелатонина эпифизом. Однако проблема «циркадной деструкции» на современном этапе оказалась более глобальной. Оказалось, что нарушение циркадной выработки мелатонина, рецепторной чувствительности к его воздействию замыкают «порочный круг» при многих онкологических, гинекологических заболеваниях, а также эндокринопатиях. При этом женщины являются более чувствительными к подавляющим эффектам ночного света на продукцию мелатонина, чем мужчины [2]. И более высокая предрасположенность женщин к эндокринопатиям, а именно — ожирению также способствует снижению выработки/нарушению рецепторной чувствительности к данному гормону.

На современном этапе проблема воздействия «световой загрязненности» на стероидогенез с научной позиции изучается лишь на животных; исследования на людях носят пилотный характер. При этом известно, что искусственное увеличение продолжительности светового периода в течение дня (на 2–4 ч) у грызунов приводит к увеличению продолжительности эстрального цикла и в некоторых случаях к его нарушению. Если воздействие света увеличить до 24 ч в сутки, у большинства мышей и крыс в короткие сроки развивается синдром персистирующего эструса. В физиологических условиях этот синдром развивается в более позднем возрасте (у крыс — обычно между 15 и 18 мес жизни) и затем переходит в анэструс, который является физиологическим эквивалентом периода менопаузы у женщин. При данном воздействии в яичниках у крыс с персистирующим эструсом обнаруживают фолликулярные кисты и гиперплазию тека-ткани яичника, также в них отсутствуют желтые тела. В противовес циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, характеризующих физиологический репродуктивный период, эти гормоны секретируются ациклически, что приводит к гиперпластическим процессам в молочных железах и матке, повышая риск развития онкологических заболеваний [2]. Постоянное освещение приводит к увеличению порога чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию эстрогенов у самок крыс. Этот механизм является ключевым в старении репродуктивной системы как у самок крыс, так и у женщин. Таким образом, влияние света ночью приводит к ановуляции и ускорению связанного с возрастом выключения репродуктивной функции у грызунов и к дисменорее у женщин. Воздействие постоянного света увеличивает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в тканях животных и уменьшает общую антиокислительную и супероксиддисмутазную активности, тогда как применение мелатонина вызывает снижение активности ПОЛ, особенно в головном мозге [2, 3].

Однако если рассматривать проблему о влиянии мелатонина только с позиции «световой загрязненности», то данные клинических исследований о взаимосвязи работы в ночную смену и нарушении менструальной функции разноречивы. В исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study 3) приняли участие 6309 медсестер и студентов-медсестер США и Канады в возрасте от 21 до 45 лет. Из них 1196 медсестер (19%) сообщили о нерегулярных менструальных циклах, при этом 92 (1,5%), 935 (15,6%) и 789 (13,2%) участниц сообщили о продолжительности менструального цикла: <21 (очень короткий), 21–25 (умеренно короткий) и 32–50 (длинный) дней соответственно; нерегулярные менструальные циклы были более распространены среди женщин, работавших только ночью или со сменным графиком работы, по сравнению с женщинами, работавшими только в дневную смену, и были связаны с количеством ночных смен в месяц [3]. В противоположность этим данным исследование среди 766 медсестер в Норвегии не выявило никакой связи между ночной работой и нарушениями менструального цикла, а также не было выявлено различий в продолжительности и характере менструальных циклов среди медсестер, работавших по сменному графику [3].

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И МЕЛАТОНИН

До сих пор исследований по проблемам «световой загрязненности», «нарушения сна/бодрствования», а также суточной выработки мелатонина у пациенток с СПЯ в большой выборке не проводилось [4] (табл. 1). Известны лишь незначительные попытки устранить пробелы в данном вопросе. Так, в двух исследованиях проводилось сравнение уровней мелатонина в образцах крови/мочи между пациентками с СПЯ и контрольной группой. Результаты показали повышение уровня секреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (первичного метаболита мелатонина) у женщин с СПЯ (n=35 в первом исследовании, n=26 во втором исследовании) по сравнению с контрольной группой (n=35, n=26) [4, 5]. Однако поскольку концентрация 6-сульфатоксимелатонина не показала явной корреляции с длительностью ночного сна, была случайно обнаружена другая корреляционная связь — между гиперандрогенией и концентрацией 6-сульфатоксимелатонина у данной категории больных [5]. А уровень мелатонина в плазме крови достоверно снижался параллельно снижению уровня общего тестостерона на фоне терапии комбинированным оральным контрацептивом с выраженным антиандрогенным эффектом (ципротерона ацетат + этинилэстрадиол) [5, 6]. Такая динамика изменений лабораторных показателей позволяет предположить наличие определенной патогенетической связи между секрецией мелатонина и выработкой андрогенов у пациенток с СПЯ. Однако данное предположение опровергает другое клиническое исследование. В процессе лечения СПЯ у пациенток, которым проводилась терапия мелатонином (2 мг/день в течение 6 мес), наблюдалось достоверное снижение уровня общего тестостерона и восстанавливалась менструальная функция, что, в свою очередь, позволяет предположить обратную связь между уровнями мелатонина и уровнями андрогенов в плазме крови [3, 5].

СПЯ — комплексное эндокринное нарушение, затрагивающее такие аспекты женского здоровья, как обмен веществ, репродуктивная функция и психологическое равновесие женщины. Клиническими исследованиями было доказано, что частота встречаемости таких нарушений сна, как обструктивное апноэ сна и нарколепсия, у пациенток с СПЯ сравнительно выше, чем у пациенток контрольной группы. Интересен тот факт, что вышеперечисленные расстройства сна не только прямо коррелировали с ИМТ, но и встречались у пациенток с нормальной массой тела [7].

На сегодняшний день известны 2 этиопатогенетических механизма, демонстрирующих связь между СПЯ и нарушениями сна: гипоталамо-гипофизарный и психофизиологический. В основе первого механизма лежит гиперандрогения, приводящая к инсулинорези-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследований по изучению взаимосвязи между нарушениями сна и синдромом поликистозных яичников у пациенток репродуктивного периода [7]

Исследование, страна	Тип исследования	Группы исследования	Результаты
Hung et al., Тайвань, 2006	Ретроспективное когортное исследование выборки, сформированное на основании базы данных Национального здравоохранения	5431 пациентка с СПЯ в анамнезе и 21 724 пациентки без СПЯ в анамнезе одной возрастной группы	Нарушения сна чаще диагностировались у женщин с СПЯ: коэффициент риска (HR) = 1,495 (95% ДИ 1,176–1,899). Нарушения сна наиболее часто манифестировали в 1-й год развития СПЯ
Lin et al., Тайвань, 2014	-	4595 пациенток с СПЯ и 4595 — без СПЯ одной возрастной группы	У женщин с СПЯ выявлялась более высокая частота развития нарушений сна (1,71 vs 0,63 на 1000 человек-лет). Коэффициент риска (HR) = 2,63 (95% ДИ 1,57–4,04), установленный в зависимости от демографических показателей (урбанизация, рождаемость) и коморбидных состояний (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение)
Moran et al., Австралия, 2019	Перекрестное исследование когорты пациентов 1973–1975 гг. рождения из базы данных родильного дома	87 пациенток с СПЯ в анамнезе и 637 без СПЯ	Частота развития нарушений сна в 2 раза чаще у пациенток с СПЯ. Сложность засыпания: отношение шансов (OR) = 1,94 (95% ДИ 1,28–2,95). Сложность поддержки сна: отношение шансов (OR) = 1,92 (95% ДИ 1,12–3,31). СПЯ не взаимосвязан с ранним пробуждением или избыточной дневной сонливостью

Примечания: ДИ — доверительный интервал; HR — коэффициент риска; OR — отношение шансов.

стентности, повышению уровню секреции кортизола и мелатонина; обсуждается также вопрос воздействия повышенного уровня контринсулярных гормонов и мелатонина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. В основе второго механизма лежат факторы хронического стресса (тревога, депрессия), влекущие за собой негативные поведенческие реакции, выражающиеся в виде вредных привычек (курение, алкоголь, гиподинамия). Несмотря на то что многие звенья патогенеза нарушения сна у женщин с СПЯ до сих пор обсуждаются патофизиологами, последствия такого рода сложных взаимосвязей в долгосрочной перспективе являются предикторами повышения сердечно-сосудистого риска и риска развития сахарного диабета 2 типа. Именно поэтому диагностика и лечение нарушений сна у пациенток с СПЯ представляют собой междисциплинарную проблему, решение которой требует структурного подхода [7].

СПЯ — это патологическое состояние, при котором нарушается равновесие половых гормонов, что ведет к появлению тонкостенных образований в ткани яичников — кист. СПЯ всегда сопровождается нарушениями менструального цикла, бесплодием, поражением сердечно-сосудистой системы и негативными косметическими изменениями. Для создания новой теоретической модели ведения таких пациенток делаются попытки проведения исследований по изучению генетического полиморфизма мелатониновых рецепторов 1A и 1B у пациенток с ожирением и СПЯ. Так, пациентки с СПЯ, принявшие участие в одном из таких исследований, были разделены на 2 группы: пациентки с повышенным ИМТ (ИМТ≥25,5 кг/м^2) и нормальным ИМТ; в контрольную группу вошли 215 пациенток с непроходимостью маточных труб и сохраненной овуляторной функцией. В ходе исследования контролировались такие показатели, как антропометрические данные, уровни половых гормонов, уровни липидов, глюкозы и инсулина в венозной плазме крови. Определение генотипа rs2119882 гена рецептора *MTNR1A* и генотипа rs10830963 рецептора *MTNR1B* проводилось молекулярно-генетическим методом (полимеразная цепная реакция (ПЦР) с определением полиморфизма длины рестрикционных фрагментов). Полученные результаты генного полиморфизма сравнивались между пациентами контрольной и экспериментальной групп. У пациенток контрольной группы с генотипом rs2119882, являвшихся носителем аллеля C, определялся повышенный риск развития СПЯ на фоне повышенного ИМТ. Носители TT-аллеля генотипа rs2119882 и CC-аллеля генотипа rs10830963 имели сниженный риск развития ожирения и повышенные риски развития гиперандрогении, гипоэстрогении и нарушений менструального цикла [8]. Таким образом, данное исследование подтвердило гипотезу о многофакторности нарушений мелатонинового обмена у женщин с эндокринопатиями, внося определенный вклад в попытки понимания проблемы влияния нарушений экспрессии мелатонина на оварио/стероидогенез.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение, как сопутствующее СПЯ состояние, обуславливается метаболическим стрессом, возникающим вследствие характерной для данного заболевания относительной гиперандрогении [9, 10]. Согласно одному из исследований, частота встречаемости ожирения у пациенток с СПЯ составляет 49% (95% ДИ 42–55%), из которых 54% имеют ожирение по абдоминальному типу (95% ДИ 43–62%) [11]. А распространенность ожирения у пациенток с установленным диагнозом СПЯ в 2 раза выше по сравнению с женщинами с другими эндокринопатиями (ожирение: относительный риск (ОР) 2,8; 95% ДИ 1,9–4,1; абдоминальное ожирение: ОР 1,7; 95% ДИ 1,3–2,3) [3, 12]. Надо отметить, что полученные статистические данные нельзя распространять на всех пациенток с СПЯ, поскольку частота встречаемости ожирения была выше в клинических исследованиях, чем по данным исследований среди компактно проживающих групп лиц [12]. В качестве наглядного примера можно привести данные многолетнего исследования, проведенного в Австралии (n=9145), по результатам которого у 4478 женщин был диагностирован СПЯ. У данных пациенток были выявлены в среднем более высокий ИМТ (±2,5 кг/м^2; 95% ДИ 1,9–3,1) и более высокий темп прироста массы тела за 10-летний период ((±2,6 кг/м^2, 95% ДИ 1,2–4,0) по сравнению с их сверстницами без СПЯ [13].

Было бы некорректно говорить о наличии строго определенного ИМТ, характерного для когорты пациенток с СПЯ. Так, величина ИМТ во многом зависит от следующих факторов: возраст, этническая принадлежность и, вероятно, степень выраженности гиперандрогении. При этом попытка классифицировать вышеперечисленные факторы по степени тяжести на сегодняшний день терпит фиаско. Причина кроется в отсутствии данных о соотношении между гормональной и психофизиологической теориями возникновения СПЯ [11]. Существуют предположения о нарушениях механизма передачи сигнала сытости в центральную нервную систему и проявлении постпрандиального голода у пациенток с СПЯ [14]. Причинами являются нарушение грелин-опосредованного механизма регуляции аппетита с подавлением постпрандиальной выработки холецистокинина, ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида типа 1) и пептида YY; энергетических затрат организма (1659 кДж/день), повышенная калорийность пищи (42 кДж в 1 порции), что эквивалентно набору массы тела со скоростью 1,9 кг/год [14–16]. Дополнительную роль в патогенезе СПЯ играют психологические стрессовые факторы, влекущие за собой тревожно-депрессивные расстройства, нарушения пищевого поведения, дисморфофобию, снижение качества жизни [17].

Ожирение является одним из самых предрасполагающих факторов для развития обструктивного апноэ сна в результате изменения синтопии верхних дыхательных путей и органов грудной клетки [18]. Многолетние исследования пациентов как мужского, так и женского пола показали, что увеличение массы тела на 10% увеличивает риск нарушений сна в 6 (!) раз [19]. При ИМТ >40 кг/м^2 риск развития обструктивного апноэ сна увеличивается на 92% [20].

На современном этапе установлено наличие связи между ожирением и развитием не только обструктивного апноэ сна, но и другими ассоциированными состояниями: избыточной дневной сонливостью, повышенной утомляемостью [21, 22]. В 1998 г. зарубежными исследователями было выдвинуто предположение о наличии 2 возможных патогенетических взаимосвязей между

ожирением и нарушениями дыхательной функции, в основе которых лежит гиперцитокинемия [23–25]. Первый механизм подразумевает собой снижение длительности периода сна в результате повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При втором механизме длительность периода сна не затрагивается, т.к. происходит развитие инсулинорезистентности вследствие гипо-/норморегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Риск развития обструктивного апноэ сна вследствие ожирения также имеет тенденцию к увеличению у пациенток с сопутствующим СПЯ, что наглядно демонстрируют некоторые клинические исследования. Однако на современном этапе данные, подтверждающие/опровергающие данную гипотезу, противоречивы. В первом исследовании женщины с высоким ИМТ и СПЯ (n=53) имели повышенный риск развития обструктивного апноэ сна и дневной сонливости, снижения длительности ночного сна [25]. Во втором исследовании с использованием Берлинского опросника принимали участие 2 когорты испытуемых: женщины, имеющие (n=44) и не имеющие в анамнезе (n=34) СПЯ; было показано, что ожирение являлось ярким предиктором развития обструктивного апноэ сна [26]. В третьем же исследовании с участием женщин с ожирением и СПЯ (n=23) взаимосвязи между степенью увеличения ИМТ и выраженностью обструктивного апноэ сна (по индексу апноэ AHI) выявлено не было [27].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ

Многочисленными исследованиями была продемонстрирована достоверная связь между инсулинорезистентностью и обструктивным апноэ сна [28–30]. По данным межгруппового исследования по изучению факторов риска развития избыточной дневной сонливости (n=1741), проведенного в США, наличие сахарного диабета у пациенток с СПЯ (уровень глюкозы натощак >126 мг/дл) строго и прямо коррелировало с развитием избыточной дневной сонливости [31]. В другом исследовании, проведенном среди небольшой когорты пациентов мужского пола с избыточной дневной сонливостью (n=22), у испытуемых были выявлены более высокие уровни инсулина в венозной плазме крови по сравнению с группой контроля. При этом ИМТ в основной группе соответствовал нормативным показателям [31]. Проспективное исследование во Франции, посвященное частоте встречаемости обструктивного апноэ сна среди французских пациентов обеих полов (n=3565), также доказало взаимосвязь между гиперинсулинемией натощак и развитием обструктивного апноэ сна, однако независимо от уровня ИМТ [32]. Для снижения риска развития обструктивного апноэ сна у пациенток с инсулинорезистентностью было предложено использование препаратов, повышающих чувствительность рецепторов в инсулинзависимых тканях. Опыт лечения пациенток с СПЯ, получавших в ходе терапии метформин, показал более низкие показатели частоты развития нарушений сна и избыточной сонливости днем [33, 34]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациенток с/без сахарного диабета 2 типа контрольная группа получала плацебо, а основная — пиоглитазон. У пациенток, получавших пиоглитазон, согласно показателям уровней инсулина в венозной плазме крови натощак, снизилась инсулинорезистентность, однако не произошло видимого улучшения со стороны обструктивного апноэ [34]. Решение данной клинической проблемы заключается в проведении значительно большего числа исследований с более обширной выборкой испытуемых и использованием современных методов диагностики как инсулинорезистентности (клэмп-метод как золотой стандарт), так и оценки синдрома обструктивного апноэ [34].

На сегодняшний день объяснить патогенетическую взаимосвязь между инсулинорезистентностью и развитием обструктивного апноэ сна, а также избыточной дневной сонливостью не представляется возможным. Однако экспериментально доказано, что в целом развитие данных патологий можно однозначно объяснить повышением активности симпатической нервной системы в результате гиперинсулинемии, вследствие чего укорачивается длительность периода сна [33, 34]. А вот какова роль мелатонина и проблемы «световой загрязненности» в возникновении данных патологических процессов — задача, которую необходимо решать в ближайшее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате обзора и анализа ряда клинических исследований выявлено, что при наличии ожирения проблема нарушения циркадности уровня мелатонина, а также его рецепторной чувствительности явно подтверждается взаимодействием нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, метаболического стресса и нарушения архитектоники сна. По данной причине мы имеем полное право предполагать, что решение данной проблемы является мультидисциплинарной задачей с необходимостью привлечения консилиума различных специалистов (гинеколога, эндокринолога, сомнолога, психиатра, диетолога, врача ЛФК и т.д.). Однако на современном этапе имеющиеся данные более характерны для уровней доказательности B и C, но при этом могут помочь нам в построении стратегии ведения пациенток репродуктивного возраста с ожирением/избыточной массой тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик», 2020–2022 гг.

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

Участие авторов. Михеев Р.К. — вклад по критериям 1, 2; Андреева Е.Н. – вклад по критериям 1, 2; Шереметьева Е.В. – вклад по критерию 1; Абсатарова Ю.С. — вклад по критерию 1; Пономарева Т.А. — вклад по критерию 1; Григорян О.Р. — вклад по критериям 1, 2. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. *Ожирение у женщин* / Под ред. акад. РАН Мельниченко Г.А. — М.: МИА; 2017. — С. 13-17. [Troshina EA, Pokusaeva VN, Andreeva EN. Female obesity. Moscow: MIA; 2017: 13-17. (in Russ.)].
2. Анисимов В.Н. *Мелатонин — роль в организме, применение в клинике*. — СПб.: Система; 2007. — С. 17-21. [Anisimov VN. *Melatonin, its physiological role and using in clinical medicine*. St. Petersburg: Sistema; 2007; 17-21. (in Russ.)].
3. Данилова М.В., Усольцева Е.Н. Роль мелатонина в сохранении здоровья женщин репродуктивного возраста // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2019. — №4. — С. 337-334. [Danilova MV, Usoltseva EN. Significance of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (a review). *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2019;4:337-334. (in Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344.
4. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Herer P, Nave R. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: The effect of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2003. doi: https://doi.org/10.1080/09513590312331290368
5. Shreeve N, Cagampang F, Sadek K, et al. Poor sleep in PCOS; is melatonin the culprit? *Hum Reprod.* 2013;28(5):1348-53. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/det013
6. Jain P, Jain M, Haldar C, et al. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(4):253-8. doi: https://doi.org/10.4103/0974-1208.126295
7. Fernandez RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, et al. Sleep disturbances in women eith polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:45-64. doi: https://doi.org/10.2147/NSS.S127475
8. Xu XH, Kou LC, Wang HM, et al. Genetic polymorphisms of melatonin receptors 1A and 1B may result in disordered lipid metabolism in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep.* 2019;19(3):2220-2230. doi: https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9872
9. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007;22(6):1634-7. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/dem035
10. Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA, et al. Mechanisms in endocrinology: nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):R79-R99. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-16-0616
11. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(2):95-109. doi: https://doi.org/10.1111/j.1467-89X.2012.01053.x
12. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1088-96. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2013-1295
13. Teede HJ, Joham AE, Paul E, et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(8):1526-32. doi: https://doi.org/10.1002/oby.20213
14. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3337-44. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2003-031583
15. Hirschberg AL, Naessén S, Stridsberg M, et al. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 19(2):79-87. doi: https://doi.org/10.1080/09513590400002300
16. Robinson S, Chan SP, Spacey S, et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36(6):537-43. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02262.x
17. Moroshko I, Brennan L, O'Brien P. Predictors of dropout in weight loss interventions: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2011; 12(11):912-34. doi: https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00915.x
18. de Sousa AG, Cercato C, Mancini MC, et al. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Obes Rev.* 2008;9(4):340-54. doi: https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00478.x
19. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21. doi: https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015
20. Kositanurit W, Muntham D, Udomsawaengsup S, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Sleep Breath.* 2018;22(1):251-256. doi: https://doi.org/10.1007/s11325-017-1500-y
21. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4510-5. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2005-0035
22. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, et al. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med*. 1998; 158(12):1333-7. doi: https://doi.org/10.1001/archinte.158.12.1333
23. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP, et al. Obesity and sleep disturbance; meaningful sub-tiping of obesity. *Arch Physiol Biochem.* 2008;112 (4):224-236. doi: https://doi.org/10.1080/13813450802521507
24. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *Nat Sci Sleep.* 2018; 10:45-64. doi: https://doi.org/10.2147/NSS.S127475
25. Mokhlesi B, Scoccia B, Mazzone T, et al. Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women. *Fertil Steril*. 2012;97(3):786-91. doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.024
26. Gopal M, Duntley S, Uhles M, et al. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*. 2002;3(5):401-4. doi: https://doi.org/10.1016/s1389-9457(02)00033-3
27. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, et al. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1664-71. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-3911
28. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(5):670-6. doi: https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2103001
29. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71(3):252-9. doi: https://doi.org/10.1159/000077423
30. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63(11):946-50. doi: https://doi.org/10.1136/thx.2007.093740
31. Balkau B, Vol S, Loko S, et al. High baseline insulin levels associated with 6-year incident observed sleep apnea. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1044-9. doi: https://doi.org/10.2337/dc09-1901
32. Greco C, Spallone V. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Diabetes. Fortuitous Association or Interaction? *Curr Diabetes Rev*. 2015;12(2):129-55. doi: https://doi.org/10.2174/1573399811666150319112611
33. El-Sharkawy AA, Abdelmotaleb GS, Aly MK, et al. Effect of metformin on sleep disorders in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(6):347-52. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.01.004
34. Liu A, Kim SH, Ariel D, et al. Does enhanced insulin sensitivity improve sleep measures in patients with obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Sleep Med*. 2016;22:57-60. doi: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.005

Рукопись получена: 08.12.2020. Одобрена к публикации: 22.01.2021. Опубликована online: 07.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Абсатарова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [**Yulia S. Absatarova**, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0696-5367; eLibrary SPIN: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Михеев Роберт Константинович, клинический ординатор [Robert K. Mikheev, resident student]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5826-3186; eLibrary SPIN: 9767-8468; e-mail: mikheev-robert@list.ru
Андреева Елена Николаевна, д.м.н. [Elena N. Andreeva, MD, PhD, DSc]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8425-0020; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru
Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7177-0254; eLibrary SPIN: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru
Пономарева Татьяна Алексеевна, врач акушер-гинеколог [Tatyana A. Ponomareva, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7413-5675; eLibrary SPIN: 1739-4134, e-mail: ponomareva911@mail.ru
Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, DSc]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4979-7420; eLibrary SPIN: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Пономарева Т.А., Григорян О.Р. Анализ содержания мелатонина и его взаимосвязь с дисфункцией яичников у пациенток репродуктивного возраста с ожирением (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 69-75. doi: https://doi.org/10.14341/probl12710

FOR CITATION

Mikheev RK, Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Ponomareva TA, Grigoryan OR. Analysis of melatonin concentration and its correlation with ovarian disfunction among obese women of reproductive age. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(1):69-75. doi: https://doi.org/10.14341/probl12710

КОРРЕЛЯЦИЯ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО) И МАССЫ ТЕЛА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© А.С. Дружинина*, И.И. Витязева, Д.А. Димитрова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Ожирение/избыточная масса тела (ИзбМТ) у женщин часто являются причинами нарушения менструальной функции и бесплодия.

ЦЕЛЬ. Установить корреляцию между ожирением/ИзбМТ и эффективностью лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по частоте наступления клинической беременности, ее исходам и массе плода при рождении.

МЕТОДЫ. Ретроспективно проанализированы данные историй болезни 1874 пациенток, которым проведено лечение бесплодия методом ЭКО в период 01.2012–12.2019 гг. Критерии исключения: дефицит массы тела, синдром поликистозных яичников, программы с использованием донорских ооцитов, эктопические беременности, оплодотворение эпидидимальными/тестикулярными сперматозоидами партнера. В исследование включены 1583 пациентки в возрасте 21–45 лет (медиана 33,0 года [30,0; 37,0]). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft). Пороговый уровень статистической значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. До начала индукции суперовуляции в протоколе ЭКО пациенткам проводилось антропометрическое исследование: измерение роста и веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ) (медиана — 23 кг/м^2 [20,7; 26,2]).
Пациентки были разделены на 5 групп в зависимости от показателя ИМТ: группа 1 с нормальной массой тела (НМТ) — n=1061, группа 2 (ИзбМТ) — n=368, группа 3 (ожирение I ст.) — n=117, группа 4 (ожирение II ст.) — n=36, группа 5 (ожирение III ст.) — n=1. В каждой группе оценивались частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) и ее исход: частота самопроизвольных абортов (СА), преждевременных (ПР), своевременных родов (СР) маловесными детьми (масса при рождении <2500 г), новорожденных с НМТ (2500–3999 г) и родов крупным плодом (ЧРКП) (≥4000 г) среди пациенток с одноплодной беременностью.
ЧНКБ по группам статистически не различалась: 34,6, 34,5, 30,7, 41,7%, у пациентки группы 5 наступила маточная одноплодная беременность, исход остался неизвестным.
В результате лечения наступило 542 беременности: 407 одноплодных (74,4%), 132 двойни (24,1%) и 3 тройни (0,5%).
СР при одноплодной беременности: 71,9, 67,6, 70,8, 60,0%; ПР — 7,7, 5,4, 8,3, 0,0%; СА в I триместре беременности — 18,3, 25,7, 20,8, 40,0%; СА во II триместре — 2,13%, по 1,4% в группах 2, 3 и 4 соответственно.
Частота родов маловесными детьми — 8,8, 11,4, 6,3, 0%; новорожденные с НМТ — 84,9, 84,1, 75,0, 60,0%; ЧРКП — 6,3, 4,6, 18,8, 40,0% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При проведении корреляционного анализа зависимости ЧНКБ и ее исходов от ИМТ пациентки не выявлено ($p=0,975$ и $p=0,469$ соответственно). ЧРКП достоверно чаще встречалась у пациенток с ожирением ($p=0,0016$). Необходимо провести дальнейшие исследования, используя новые критерии формирования групп для получения углубленных результатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: избыточная масса тела; ИМТ; ожирение; беременность после ЭКО.

CORRELATION OF IN VITRO FERTILIZATION (IVF) INFERTILITY TREATMENT OUTCOMES AND BODY WEIGHT INDEX IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© Aleksandra S. Druzhinina*, Irina I. Vityazeva, Diana A. Dimitrova

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGRAUND: obesity/overweight in women are often the causes of menstrual dysfunction and infertility.

AIMS: To identify the association between overweight/obesity and IVF outcomes.

MATERIALS AND METHODS: retrospective study — data of 1874 patients undergoing IVF in the Endocrinology Research Centre (2012–2019) was analyzed. Exclusion criteria: BMI <18.5 kg/m^2, polycystic ovary syndrome, donation of oocytes, ectopic pregnancy, fertilization with partner's epididymal/testicular sperm. The study included 1583 women aged 21–45 years (median 33.0 y.o. [30.0; 37.0], median BMI 23 kg/m^2 [20.7; 26.2]). Statistical data processing was performed using the STATISTICA application package (StatSoft). The threshold level of statistical significance is <0.05.

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 21.01.2020. Accepted: 25.01.2021.

RESULTS: Patients were divided into 5 groups (gr.): normal body weight (NBW) - 1061 people (ppl.) (gr. 1), overweight — 368 (gr. 2), class I obesity — 117 (gr. 3), class II obesity — 36 (gr. 4), class III obesity — 1 (gr. 5). In each group, the estimated pregnancy rate (PR) and its outcomes, the frequency of lightweight newborns (body weight at birth <2500g), newborns with NBW (2500-3999g), births with a large fetus (≥4000g) were measured.
The PR didn't differ: 34.6%, 34.5%, 30,7%, 41,7%, respectively, the woman in gr.5 got pregnant.
Among 407 (74.4%) singleton pregnancies urgent delivery was registered in 71.91%, 67,57%, 70,83%, 60,0%, gr. 5 — no information. Premature birth: 7,66%, 5,41%, 8,33%, 0%. Spontaneous abortion in the 1st trimester: 18,30%, 25,68%, 20,83%, 40,0%. Spontaneous abortion in the 2nd trimester: 2,13%, 1,35% in gr. 2, 3, 4.
Lightweight newborns: 8,81%, 11,36%, 6,25%, 0%. Newborns with NBW: 84,91%, 84,09%, 75,0%, 60,0%. Large-childbirth — 6,29%, 4,55%, 18,75%, 40,0%.

CONCLUSIONS: Correlation analysis of the dependence of PR and its outcomes on the BMI was not revealed (p=0.975 and p=0.469, respectively). Large fetus births were more often detected in obese patients (p=0.0016). A large prospective group is needed to expand the estimated body parameters to the IVF outcomes.

KEYWORDS: obesity; in vitro fertilization and embryos transfer; pregnancy.

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема ожирения во всем мире за последние десятилетия занимает одно из первых мест по распространенности и не имеет тенденции к снижению [1, 2]. По данным ВОЗ (2018), 650 млн (13%) населения страдают ожирением (11% мужчин и 15% женщин), более 1,9 млрд (39%) взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имеют избыточный вес. С 1975 по 2016 гг. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [3]. Это касается лиц обоих полов и всех возрастных групп, при этом более половины женщин репродуктивного возраста имеют избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) ≥25 кг/м^2) или страдают ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2) [4].

Ожирение, в основном из-за хронической ановуляции, приводит к нарушению фертильности женщины [5]. Многими авторами отмечается увеличение продолжительности периода до наступления беременности у женщин с ожирением по сравнению с нормовесными, даже в случае регулярности менструального цикла и наличия овуляции. Ожирение у женщин связано с нарушением менструальной функции, ановуляцией, бесплодием, повышенным риском развития гиперплазии эндометрия, эмбриологическими особенностями и клиническими параметрами стимуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [6, 7]. Ожирение у женщин напрямую связано с неблагоприятными исходами беременности, такими как самопроизвольное прерывание, внутриутробная задержка развития плода, гипертония, преэклампсия и гестационный сахарный диабет [8, 9].

Превышение порогового значения ИМТ является фактором риска развития таких состояний, как заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2), патология опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания. Развитие данных состояний у взрослого населения репродуктивного возраста ведет к повышению инвалидизации в молодом возрасте и, как следствие, снижению рождаемости [2].

С каждым годом распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста неуклонно растет. В структуре бесплодного брака частота встречаемости эндокринного фактора бесплодия составляет 25% [10, 11].

Здоровый образ жизни, правильное питание, поддержание ИМТ от 19 до 30 кг/м^2 увеличивают вероятность зачатия, в то время как период до зачатия у женщин с ИМТ>35 кг/м^2 увеличивается в 2 раза [12].

По данным мировой литературы, ожирение оказывает неблагоприятное влияние на исходы как спонтанных беременностей, так и беременностей, наступивших в результате ЭКО. Однако гетерогенность исследуемых групп пациенток и оцениваемых параметров не позволяет сделать однозначные выводы. Данные о влиянии ожирения на показатель рождаемости также противоречивы. Например, по данным метаанализа Rittenberg V. и соавт. (2011), у женщин с избыточной массой тела (ИзбМТ) или ожирением (ИМТ ≥25 кг/м^2) частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) (относительный риск (ОР)=0,90; p<0,0001) и живорождения была значительно ниже (ОР=0,84; p=0,0002), а также значительно выше частота самопроизвольных абортов (СА) (ОР=1,31); p<0,0001) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (НМТ) [13]. По результатам исследования MacKenna A. и соавт. (2017) было обнаружено, что показатель ИМТ не был связан с частотой наступления беременности, живорождения и преждевременного прерывания беременности [14].

По мнению отечественных и зарубежных специалистов, частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6% по сравнению с 18,6% женщин с НМТ [7].

Частота развития ожирения у детей, рожденных от матерей с ИМТ>30 кг/м^2, выше, чем у пациенток с НМТ [3]. По данным шведских ученых, у детей, рожденных от родителей с ожирением, отмечается ухудшение показателей метаболизма: возрастает частота ожирения, СД, нарушений репродуктивной функции, а также аутизма [15].

Учитывая длительность терапии ожирения, зачастую низкую приверженность пациенток к лечению, достаточно сложно добиться снижения массы тела перед вступлением в протокол ЭКО. Стоит отметить также группу пациенток старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом, когда длительное снижение массы тела может означать путь к использованию донорских ооцитов.

ЦЕЛЬ

Выявить корреляцию между ожирением/избыточной массой тела и результатами лечения бесплодия методом ЭКО по ЧНКБ, ее исходам и весу новорожденных детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ретроспективное интервенционное (экспериментальное) одноцентровое выборочное неослепленное рандомизированное исследование были включены 1583 пациентки с бесплодием, обратившиеся для лечения методом ЭКО в отделение ВРТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Медиана возраста составила 33,0 года [30,0; 37,0].

Критерии соответствия

Критерии исключения: дефицит массы тела (ИМТ<18,5 кг/м^2), наличие синдрома поликистозных яичников, программы с использованием донорских ооцитов, эктопические беременности, оплодотворение эпидидимальными/тестикулярными сперматозоидами.

Условия проведения

В исследование включались только пациентки, подвергшиеся лечению методом ЭКО в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Период включения составил 96 мес (8 лет), с 2012 по 2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

В день вступления в протокол ЭКО (на 2-й день менструального цикла) после предварительного обследования, согласно Приказу №107н МЗ РФ от 12 февраля 2013 г., сбора анамнеза, общего и гинекологического осмотров, для выявления противопоказаний к лечению — ультразвукового исследования органов малого таза, получения информированного добровольного согласия пациентки и ее мужа (партнера) на проведение лечения бесплодного брака методом ЭКО/ЭКО-ИКСИ пациенткам проводилось антропометрическое исследование: измерение роста и веса с последующим расчетом ИМТ (медиана ИМТ — 23 кг/м^2 [20,7; 26,2]).

Основной исход исследования

В ходе исследования проводилась оценка ЧНКБ, ее исходов и родов маловесными и крупными плодами среди одноплодных беременностей.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительных исходов исследования не отмечалось.

Анализ в подгруппах

Пациентки были разделены на 5 групп в зависимости от ИМТ: группа (гр.) 1 — с НМТ — 1061 человек (67,00%), гр. 2 — ИзбМТ — 368 (23,24%), гр. 3 — ожирение I ст. — 117 (7,39%), гр. 4 — ожирение II ст. — 36 (2,27%), гр. 5 — ожирение III ст. — 1 (0,06%). Распределение пациенток по ИМТ представлено на рисунке 1.

В каждой группе оценивалась ЧНКБ, ее исходы, а также частота рождения маловесных детей (масса тела при рождении <2500 г), новорожденных с НМТ (2500–3999 г), частота родов крупным плодом (ЧРКП; ≥4000 г) среди пациенток с одноплодной беременностью.

Методы регистрации исходов

С целью регистрации факта наступления беременности использовались данные анализа сыворотки крови на хорионический гонадотропин человека (ХГч). Подтверждение факта наступления маточной беременности проводилось методом УЗИ органов малого таза на 19–21-й день после переноса эмбриона/-ов, факт исходов беременности — с помощью средств коммуникации (телефон, электронная почта).

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №12 от 27.06.2018 г.) постановил одобрить возможность проведения научно-исследовательской работы по теме «Разработка методов ведения пациентов с эндокринопатиями и бесплодием с учетом постнатальных исходов в программах вспомогательных репродуктивных технологий».

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями. Описательная статистика количественных признаков представлена средними

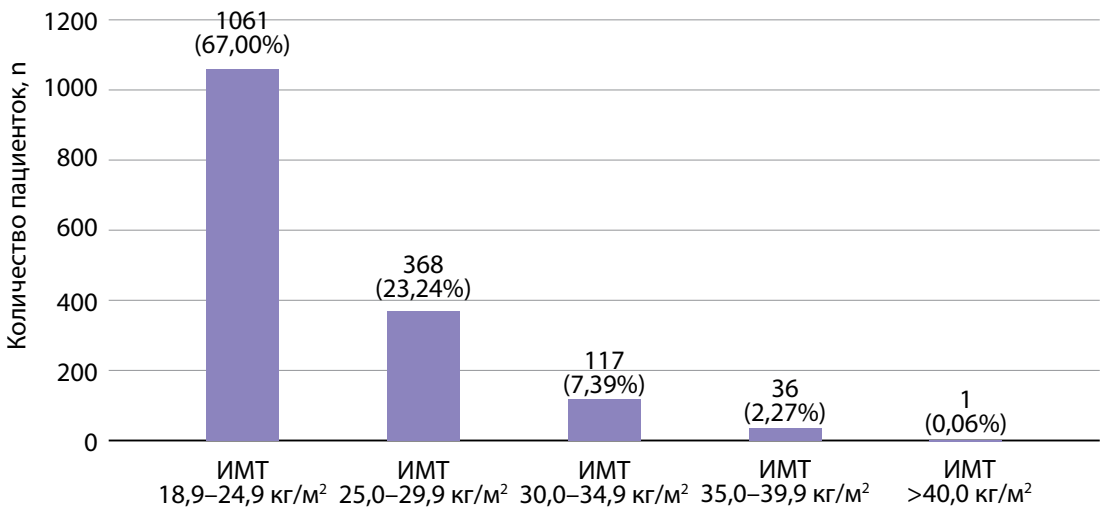

Рисунок 1. Количество пациенток (n) в зависимости от индекса массы тела.

и среднеквадратическими отклонениями (в формате M±SD; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате Me [Q1; Q3]). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для оценки ассоциации бинарных признаков использовался двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher exact test). Пороговым уровнем статистической значимости считали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Объектами исследования являются источники данных — медицинские карты пациенток.

Основные результаты исследования

ЧНКБ в зависимости от уровня ИМТ статистически не различалась: в гр. 1 этот показатель составил 34,6%, в гр. 2 — 34,5%, в гр. 3 — 30,7%, в гр. 4 — 41,7% соответственно, у женщины с ожирением III степени также была подтверждена маточная беременность. ЧНКБ по группам в зависимости от ИМТ представлена на рисунке 2.

Установлен факт 407 родов одним плодом (74,4%), 132 — двойней (24,1%) и 3 — тройней (0,5%). Среди одноплодных беременностей своевременные роды (СР) были зарегистрированы в гр. 1 у 169 женщин (71,91%), в гр. 2 — 50 (67,57%), в гр. 3 — 17 (70,83%), в гр. 4 — 6 (60,0%) соответственно. Не было получено информации об исходе беременности у пациентки в группе 5. Преждевременные роды (ПР) зарегистрированы в гр. 1 у 18 женщин (7,66%), в гр. 2 — 4 (5,41%), в гр. 3 — 2 (8,33%), в гр. 4 — 0 (0,0%) соответственно. СА в I триместре беременности выявлены в гр. 1 у 43 женщин (18,30%), в гр. 2 — 19 (25,68%), в гр. 3 — 5 (20,83%), в гр. 4 — 4 (40,0%) соответственно.

СА во II триместре беременности выявлены у 5 человек (2,13%) в гр. 1, по 1 (1,35%) в гр. 2, 3 и 4 соответственно. Исходы клинических беременностей в зависимости от ИМТ матери представлены на рисунке 3.

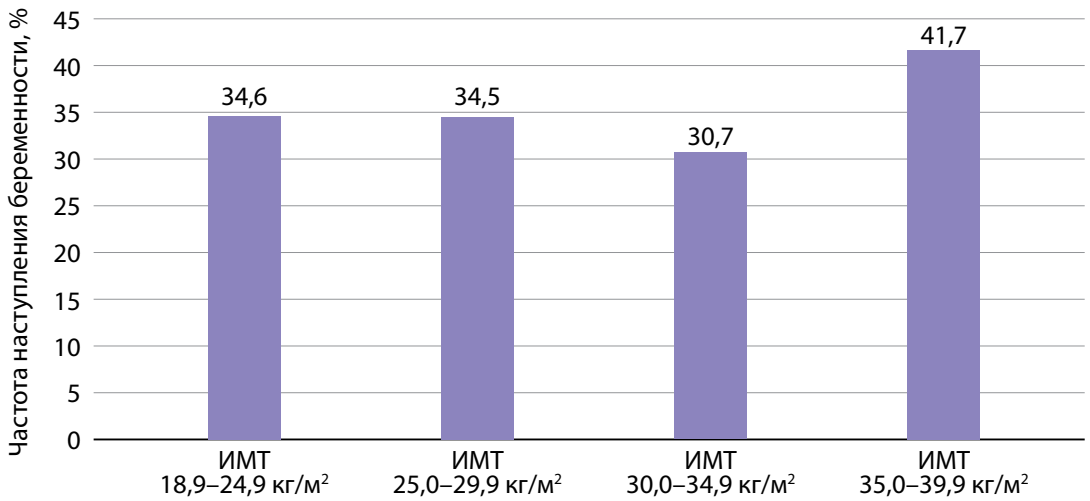

Рисунок 2. Частота наступления клинической беременности в зависимости от индекса массы тела матери (%).

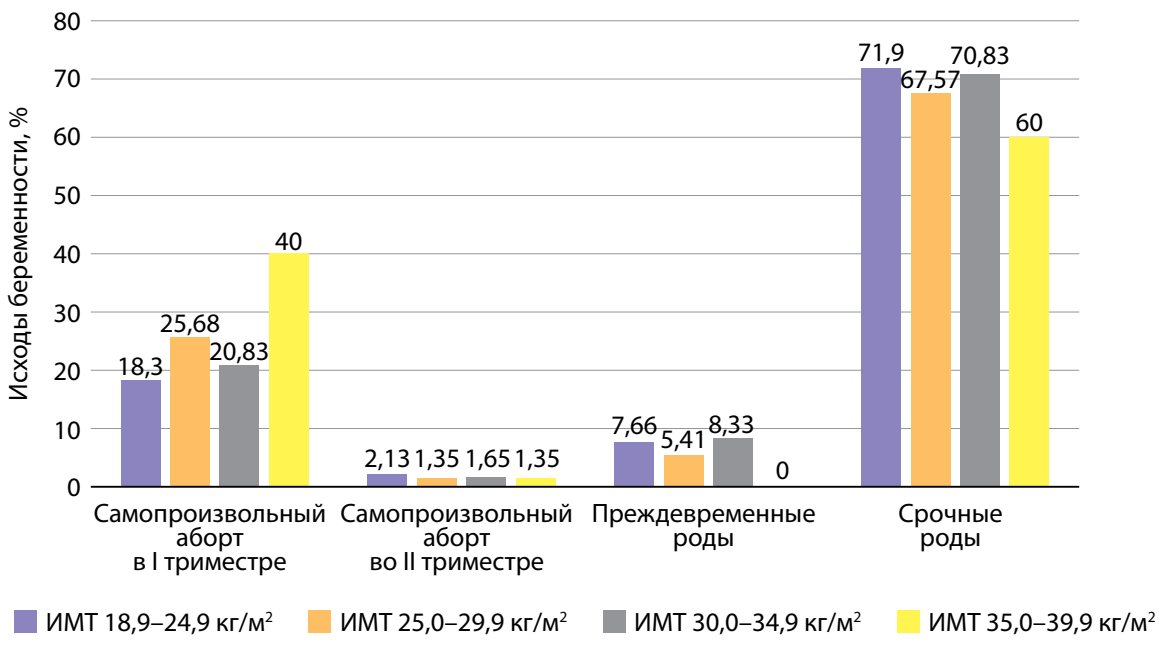

Рисунок 3. Исходы беременности в зависимости от индекса массы тела матери (%).

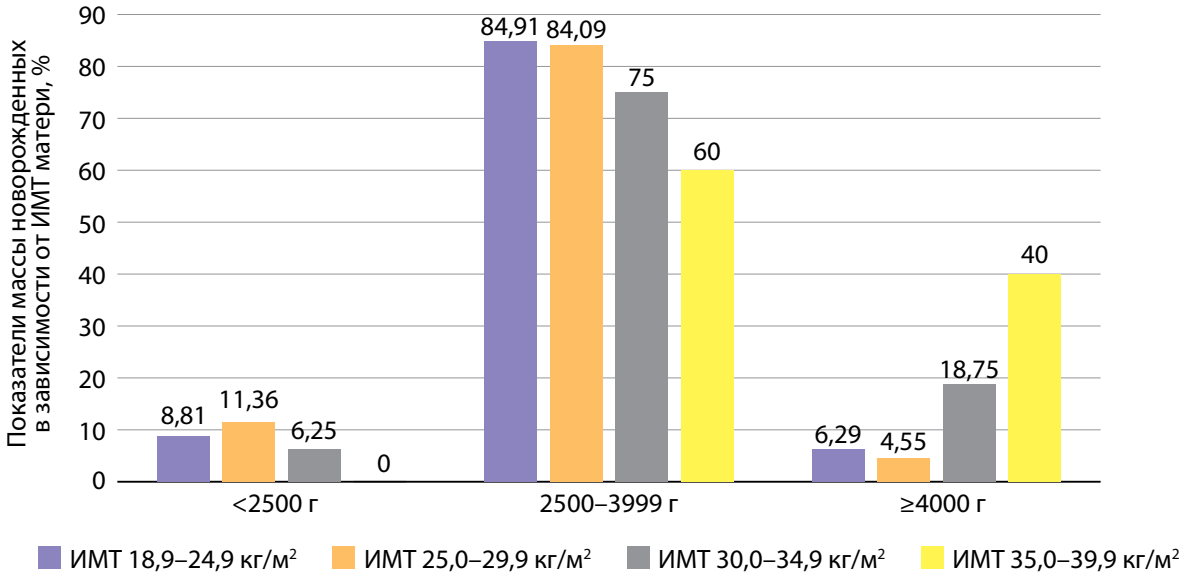

Рисунок 4. Показатели массы новорожденных в зависимости от индекса массы тела матери (%).

Роды маловесными детьми среди пациенток с одноплодной беременностью были зарегистрированы у 14 женщин в гр. 1 (8,81%), гр. 2 — 5 (11,36%), гр. 3 — 1 (6,25%), гр. 4 — 0; новорожденных с НМТ в гр. 1 — 135 детей (84,91%), гр. 2 — 37 (84,09%), гр. 3 — 12 (75,0%), гр. 4 — 3 (60,0%); ЧРКП в гр. 1 — 10 (6,29%), в гр. 2 — 2 (4,55%), в гр. 3 — 32 (18,75%), в гр. 4 — 2 (40,0%) соответственно.

Показатели массы тела новорожденных в зависимости от ИМТ матери представлены на рисунке 4.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов исследования выявлено не было.

Нежелательные явления

Нежелательные явления не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение основного результата исследования

По результатам проведенного исследования ЧНКБ в группах статистически не различалась (p=0,975), однако, возможно, полученные данные связаны с различной численностью выборок групп. Данные зарубежной литературы за 2019 г., посвященные проблеме влияния ИМТ на исходы лечения бесплодия методом ЭКО, противоречивы, но в последнее время появляется все больше сообщений о негативном влиянии ожирения: ухудшается восприимчивость яичников к стимуляции препаратами гонадотропинов, требуя более высоких доз лекарственных препаратов, повышается риск отмены программ лечения в связи со снижением или полным отсутствием овариального ответа, достаточным ростом фолликулов, снижается качество ооцитов и эмбрионов, частота имплантации, ЧНКБ, повышается частота остановки развития на ранних этапах эмбриогенеза, преждевременных родов, низкого веса детей при рождении по сравнению с женщинами с НМТ [7, 16, 17].

В ходе проведения исследования в отделении ВРТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России статистической зависимости наступления срочных родов от ИМТ выявлено не было (p=0,469), однако отмечалась тенденция к снижению данного показателя у пациенток с ожирением II степени. При этом частота СА в I триместре беременности имела резкую тенденцию к увеличению также у пациенток с ожирением II степени, однако частота потерь во II триместре беременности преобладала у пациенток с НМТ, что, наиболее вероятно, связано с большим количеством наступивших беременностей в этой группе.

По данным литературы отмечается, что частота имплантации эмбрионов и частота СА напрямую зависят от ИМТ [18]. Также зависимость результатов лечения бесплодия методом ЭКО от ИМТ выявлена в исследовании Zhang и соавт. (2019): снижение частоты имплантации (скорректированное отношение шансов (СОШ) 0,80; 95% ДИ 0,73–0,87), ЧНКБ (СОШ 0,81; 95% ДИ 0,71–0,91) и коэффициента живорождения (СОШ 0,70; 95% ДИ 0,62–0,80). Более того, показатель невынашивания беременности как в I (СОШ 1,46; 95% ДИ 1,15–1,87), так и во II триместрах (ОР 2,76; 95% ДИ 1,67–4,58) был значительно выше у пациенток с ожирением. Но стоит отметить, что авторы использовали классификацию ожирения для азиатской расы, которая имеет незначительные отличия от классификации для европеоидов [19].

Схожие с полученными нами результаты отмечались у китайской группы исследователей: частота рождения живым плодом снижалась у женщин пропорционально увеличению ИМТ [20].

Обращает на себя внимание преобладание рождения детей с массой тела ≥4000 г у пациенток с ожирением I и II степени, что также было показано в зарубежных исследованиях последних 10 лет [21–23]. При изучении влияния ожирения матери до беременности была отмечена связь повышенного риска развития ожирения и ИзбМТ у детей в раннем возрасте, зачатых с помощью ЭКО/ЭКО-ИКСИ, с риском снижения интеллектуальных способностей ребенка [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения статистического анализа зависимость ЧНКБ и исходов беременности от ИМТ спорна (p=0,486 и 0,469 соответственно). Роды крупным плодом достоверно чаще встречались у пациенток с ожирением (p=0,0016), но не имели достоверного различия от степени ожирения (p=0,159). Следует отметить, что только у 1 пациентки с ожирением III степени результатов исхода беременности получено не было. Таким образом, сказать о влиянии морбидного ожирения на результаты ЭКО не представлялось возможным. Необходимо провести дальнейшие исследования, используя новые критерии формирования групп и введение дополнительных критериев включения/исключения пациенток для получения более углубленных результатов. Также необходимо оценивать степень влияния на исходы ЭКО и беременности диетологической стратегии на этапе предгравидарной подготовки и во время беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении государственного задания «Разработка методик ведения пациентов с эндокринопатиями и бесплодием с учетом постнатальных эффектов на здоровье детей, рожденных в программах вспомогательных репродуктивных технологий» УДК 616.43; 616-008.9; 616.39. Per. N НИОКТР АААА-А18-118051590062-6.

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

Участие авторов. Дружинина А.С. — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Витязева И.И. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста статьи; Димитрова Д.А. — статистический анализ полученных данных. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):746]. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Vityazeva II, Altashina MV, Troshina EA. The influence of disordered fat metabolism on male fertility at the reproductive age and the effectiveness of the ECF programs. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(5):34-42. doi: https://doi.org/10.14341/probl201460534-42
3. Статистика ВОЗ от 2016 г. Доступно по ссылке: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
4. Gallus S, Lugo A, Murisic B, et al. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr*. 2015;54(5):679-689. doi: https://doi.org/10.1007/s00394-014-0746-4
5. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology*. 2002;13(2):184-190. doi: https://doi.org/10.1097/00001648-200203000-00013
6. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(2):414-420. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/del400
7. Колода Ю.А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. Автореф. ... дисс. к.м.н. — М.; 2010. — 25 с. [Koloda YuA. Osobennosti programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy u patsientok s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem. Avtoreferat na soiskanie uchenoy stepeni k.m.n. M.; 2010. 25 s. (In Russ.)].
8. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1970-1974. doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.154
9. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, et al. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):163.e1-163.e1636. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.035
10. Antonakou A, Papoutsis D, Tzavara C. Maternal obesity and its association with the mode of delivery and the neonatal outcome in induced labour: Implications for midwifery practice. *European Journal of Midwifery*. 2018;2(April). doi: https://doi.org/10.18332/ejm/85792.
11. Kasum M, Orešković S, Čehić E, et al. The role of female obesity onin vitrofertilization outcomes. *Gynecological Endocrinology*. 2017;34(3):184-188. doi: https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1391209
12. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2010;25(1):253-264. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/dep360
13. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421-439. doi: https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.018
14. MacKenna A, Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women. JBRA Assist Reprod. 2017;21(2):79-83. doi: https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170020
15. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, et al. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1203-1212. doi: https://doi.org/10.1038/mp.2010.121
16. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):439-451. doi: https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011
17. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2523-2528. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/deh485
18. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(1):37-43. doi: https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_75_16
19. Zhang J, Liu H, Mao X, et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. *BMC Med*. 2019;17(1):114. doi: https://doi.org/10.1186/s12916-019-1354-1
20. Xue X, Shi W, Zhou H, et al. Cumulative Live Birth Rates According to Maternal Body Mass Index After First Ovarian Stimulation for in vitro Fertilization: A Single Center Analysis of 14,782 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:149. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00149
21. Ensenauer R, Chmitorz A, Riedel C, et al. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(4):505-512. doi: https://doi.org/10.1038/ijo.2012.226
22. Mamun AA, Kinarivala M, O'Callaghan MJ, et al. Associations of excess weight gain during pregnancy with long-term maternal overweight and obesity: evidence from 21 y postpartum follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1336-1341. doi: https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28950
23. Nehring I, Schmoll S, Beyerlein A, et al. Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(5):1225-1231. doi: https://doi.org/10.3945/ajcn.111.015289
24. Zhu Y, Yan H, Tang M, et al. Impact of maternal prepregnancy body mass index on cognitive and metabolic profiles of singletons born after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1094-1102.e2. doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.054

Рукопись получена: 21.01.2020. Одобрена к публикации: 25.01.2021. Опубликована online: 04.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дружинина Александра Сергеевна**, н.с. [**Aleksandra S. Druzhinin**a, MD]; адрес: 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0809-7348; eLibrary SPIN: 6252-0847; e-mail: ocen93@mail.ru

Витязева Ирина Ивановна, д.м.н. [Irina I. Vitiazeva, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7916-0212; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: vitiazeva@yandex.ru
Димитрова Диана Аршалуйсовна [Diana A. Dimitrova, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1359-8297; eLibrary SPIN: 5618-8971; e-mail: didavtyan@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Витязева И.И., Дружинина А.С., Димитрова Д.А. Корреляция исходов лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и массы тела женщин репродуктивного возраста // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 76-82. doi: https://doi.org/10.14341/probl12727

TO CITE THIS ARTICLE:

Druzhinina SA, Vityazeva II, Dimitrova DA. Correlation of in vitro fertilization (IVF) infertility treatment outcomes and body weight index in women of reproductive age. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(1):76-82. doi: https://doi.org/10.14341/probl12727