

TOM 68 №1 2022
2022 VOL. 68 ISS. 1

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



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 2019

0,937

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 Гриворонский 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 21.01.2022 г.
Подписано в печать 01.03.2022 г.
Формат 60X90/8
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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 68, №1

Январь-Февраль

2022

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)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.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)
ШЕТАКОВА 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 H.P.H., 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.

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 standards 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>

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

Problems of Endocrinology

Vol. 68 Issue 1 January-February 2022

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

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. Rummyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. Bezlepina, 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/>

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
А.Н. Куринова, Т.В. Никитина, Д.А. Трухина, Е.А. Пигарова, А.А. Трухин, В.С. Ясученя СТАНОВЛЕНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ДРЕВНЕГО МИРА	4	Kurinova A.N., Nikitina T.V., Trukhina D.A., Pigarova E.A., Trukhin A.A., Yasuchenia V.S. THE FORMATION OF ENDOCRINOLOGY IN THE ANCIENT TIMES
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Д.В. Реброва, Н.В. Ворохобина, Е.Н. Имянитов, В.Ф. Русаков, Л.М. Краснов, И.В. Слепцов, Р.А. Черников, Е.А. Федоров, А.А. Семенов, И.К. Чинчук, И.В. Саблин, М.А. Алексеев, О.В. Кулешов, Ю.Н. Федотов КЛИНИЧЕСКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМ И ПАРААНГЛИОМ	8	Rebrova D.V., Vorokhobina N.V., Imyaninov E.N., Rusakov V.F., Krasnov L.M., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Fedorov E.A., Semenov A.A., Chinchuk I.K., Sablin I.V., Alekseev M.A., Kuleshov O.V., Fedotov J.N. CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HEREDITARY PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA
А.П. Шепелькевич, Ю.В. Дыдышко, Е.В. Юреня, В.Л. Лобашова, Р. Аттаназио, Л. Хегедюс, Э. Надь, Р. Негро, Э. Папини, П. Перрос ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2020 THESIS* СРЕДИ ЧЛЕНОВ БЕЛОРУССКОГО ОБЩЕСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ»	18	Shepelkevich A.P., Dydyshka Y.V., Yurenja E.V., Lobashova V.L., Attanasio R., Hegedüs L., Nagy E., Negro R., Papini E., Perros P. FEATURES OF THE USE OF SYNTHETIC ANALOGUES OF THYROID HORMONES: A 2020 THESIS QUESTIONNAIRE SURVEY OF MEMBERS OF THE BELARUSIAN PUBLIC MEDICAL ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM
Т.П. Никитина, И.Н. Гладкова, В.Ф. Русаков, Р.А. Черников, Ю.В. Карелина, С.М. Ефремов, Т.И. Ионова КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	27	Nikitina T.P., Gladkova I.N., Rusakov V.F., Chernikov R.A., Karelina Y.V., Efremov S.M., Ionova T.I. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AFTER SURGERY
Е.Е. Сахнова, Е.Г. Пржиялковская, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко ДИСКОРДАНТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 И СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ АКРОМЕГАЛИИ	40	E.E. Sakhnova, E.G. Przhlyalkovskaya, Z.E. Belaya, G.A. Melnichenko DISCORDANT PARAMETERS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 AND GROWTH HORMONE IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF ACROMEGALY
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCES
Е.В. Иванникова, М.В. Алташина, Е.А. Трошина КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА: ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	49	Ivannikova E.V., Altashina M.V., Troshina E.A. THE KETOGENIC DIET: HISTORY, MECHANISM OF ACTION, INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко, Д.В. Петина АДИПОЦИТОКИНЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДЕФИНИЦИЮ, КЛАССИФИКАЦИЮ И РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ	73	Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. ADIPOCYTOKINES: MODERN DEFINITION, CLASSIFICATION AND PHYSIOLOGICAL ROLE
А.К. Еремкина, Д.В. Сазонова, Е.Е. Бибик, А.З. Шейхова, А.В. Хайриева, Ю.В. Буклемишев, Н.Г. Мокрышева ТЯЖЕЛЫЕ КОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ MEN1	81	Eremkina A.K., Sazonova D.V., Bibik E.E., Sheikhova A.Z., Khairieva A.V., Buklemishev Y.V., Mokrysheva N.G. SEVERE BONE COMPLICATIONS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN A YOUNG PATIENT WITH THE RARE VERIFIED MUTATION OF MEN1
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Ю.С. Абсатарова, Е.В. Шереметьева, Р.К. Михеев МЕЛАТОНИНОВЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И ДИСФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ	94	Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Absatarova Y.S., Sheremetyeva E.V., Mikheev R.K. MELATONIN STATUS IN OBESE PATIENTS WITH OVARIAN DYSFUNCTION AT REPRODUCTIVE AGE
И.И. Голодников, З.Ш. Павлова, А.А. Камалов ТЕСТОСТЕРОНЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С ГИПЕРЭСТРОГЕНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ. ПРОБЛЕМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРЭСТРОГЕНИИ	101	Golodnikov I.I., Pavlova Z.S., Kamalov A.A. TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY AND ITS RELATIONSHIP WITH HYPERESTROGENISM AND OBESITY. PROBLEMS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF HYPERESTROGENISM

СТАНОВЛЕНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ДРЕВНЕГО МИРА

© А.Н. Куринова, Т.В. Никитина, Д.А. Трухина*, Е.А. Пигарова, А.А. Трухин, В.С. Ясученя

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Формированию эндокринологии как самостоятельной дисциплины предшествовало многовековое накопление опыта врачевания. Медицина древнего мира развивалась на основе преемственности — в соответствии с основным принципом «relata refero» (рассказываю рассказанное). Несомненно, в странах Древнего мира представления о лечебном деле и фармации во многом были схожими, но в то же время каждая цивилизация имела свои географические, исторические и культурные особенности.

В Древнем мире к наиболее изученным эндокринным патологиям относилась патология щитовидной железы. Упоминание об эндемическом зобе встречается в трудах врачей Древнего Китая, Древней Индии и Древней Греции. И хотя взаимосвязь йода и щитовидной железы в то время была неизвестна, но увеличенную в объеме шею повсеместно лечили путем приема водорослей и высушенных морских губок.

Болезни эндокринной системы описаны во многих исторических источниках, так, в Библии описан гигантизм, в Талмуде — гиперпролактинемия.

Особое внимание уделялось изучению сахарного диабета, однако вплоть до XX в. патогенез и лечение заболевания все еще оставались неизвестны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринология; Древний мир; зоб; щитовидная железа; сахарный диабет; гигантизм.

THE FORMATION OF ENDOCRINOLOGY IN THE ANCIENT TIMES

© Anastasia N. Kurinova, Tatiana V. Nikitina, Diana A. Trukhina*, Ekaterina A. Pigarova, Alexey A. Trukhin, Valentina S. Yasuchenia

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The formation of endocrinology as an independent medical discipline was preceded by the accumulation of medical experience during many centuries. The medicine of the ancient times was developing on the basis of continuity according to the basic principle «relata refero» (I tell what I have been told). Medicine and pharmacy in the countries of the ancient world had many similarities, but at the same time each civilization had its own geographical, cultural and historical particularities. The pathology of the thyroid was among the most studied pathologies in Ancient world. There are frequent mentions of the endemic goiter in the works of doctors from Ancient China, Ancient India and Ancient Greece.

Although the link between iodine and the thyroid was not known, algae and dried sea sponges were using for treating swollen neck.

There are many descriptions of neuroendocrine pathologies in historical sources, for example the Bible describes gigantism and the Talmud — hypoprolactinaemia.

Special attention was paid to the study of diabetes mellitus, although the pathogenesis and treatment of the disease remained unknown until the 20th century.

KEYWORDS: endocrinology; Ancient history; goiter; thyroid; diabetes; gigantism.

ДРЕВНИЙ ВОСТОК

Становление медицины берет свое начало в Древнем Египте. Изучение памятников древнеегипетской культуры позволяет получить наглядное представление о жизни населения. Одной из самых распространенных эндокринных патологий, изображенных на древних картинах, является зоб. Рельеф Клеопатры с увеличенной в объеме шеей, увековеченный в храмовом комплексе в Дендере, свидетельствует о наличии у царицы патологии щитовидной железы. В скульптурах Древней цивилизации можно проследить увеличенные черты лица Эхнатона, евнухоидный тип телосложения, которые могли быть связаны с аденомой гипофиза и наличием у фараона акромегалии [1].

Первое упоминание о сахарном диабете отражено в знаменитом медицинском манускрипте Древнего Египта – Папирусе Эберса (около 1550 г. до н. э.). В нем описаны характерные признаки диабета, такие как похудение («тело сморщено, словно заколдованное»), кожные нарушения, жажда, и предположение о локализации источника болезни (у желудка, но не связанное с самим желудком) [2, 3]. Однако египетский эндокринолог и историк медицины Пауль Гхаллионгуи отмечает, что в медицинском папирусе более раннего периода, Кахунском (около 1850 г. до н. э.), посвященном лечению женских болезней, приводится рецепт под названием: «Лечение женщин, испытывающих невыносимую жажду»*.

* Тебе следует сделать: «shebeb»-смола 1/64 «hekt», смолы «auyt» ... вместе [4].



Древнеегипетских врачей можно считать предшественниками современных специалистов: диабетологов, нейроэндокринологов, тиреологов, что подтверждал Геродот: «Медицина практиковалась по принципу разделения: один врач лечил только одно заболевание» [1].

Древний Египет оказал огромное воздействие на становление медицины Древнего мира, в первую очередь государств Ближнего Востока.

Основными источниками знаний о древнееврейской медицине являются Библия и Талмуд. Согласно Ветхому Завету, здоровье — это дар Бога, а болезнь — проявление Его гнева, предотвратить или отвести который можно только подчинением, искуплением, молитвой или принесением жертвы.

В Библии содержится самое раннее литературное описание семейного гигантизма. Голиаф, знаменитый филистимлянский воин, был ростом «6 локтей с пядью» или 2,772 м; близкие родственники известного библейского персонажа (отец и 3 брата) также были гигантами. При акромегалии и гигантизме одним из основных симптомов является артропатия. Так, наколенники, о которых говорится при описании доспехов Голиафа, нужны были ему, вероятно, не столько для защиты, сколько для того, чтобы помогать слабым связкам ног поддерживать огромный вес тела. По всей видимости, необходимость в оруженосце, подсказывавшем Голиафу дорогу, свидетельствует о развитии у гиганта хиазмального синдрома вследствие компрессии перекреста зрительных нервов аденомой гипофиза. Хрупкость костей черепа, ставшая причиной гибели Голиафа от камня, выпущенного Давидом из пращи и попавшего в лоб, может быть обусловлена как повышенной резорбцией костной ткани при изолированной опухоли аденогипофиза, приведшей к гигантизму, так и гиперпаратиреозом в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа [5].

По одной из версий в Ветхом Завете описан эпизод гипогликемии у Исава: голод был настолько невыносим, что Исав «продал свое право первородства за чечевичную похлебку брату Иакову»^{**}. Однако утверждать, страдал ли Исав какой-либо эндокринной патологией, сопровождающейся наличием гипогликемического синдрома, не представляется возможным. Известно, что в отличие от своего брата-близнеца, у Исава был гипертрихоз (ивр. *יָצוּר*, «Эсав» — волосатый)^{***}.

В Талмуде был впервые упомянут один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов — гиперпролактинемия: мужчина, жена которого умерла во время родов, кормил грудью своего ребенка из-за отсутствия возможности нанять кормилицу^{****} [1].

Традиционная система индийской народной медицины, Аюрведа, зародилась в 1400 году до н. э. Ее основу составляли труды, передаваемые из поколения в поколение на протяжении тысячелетий.

^{**} «И сказал Исав Иакову: дай мне поесть красного, красного этого, ибо я устал. От сего дано ему прозвание: Едом. Но Иаков сказал [Исаву]: продай мне теперь же свое первородство. Исав сказал: вот, я умираю, что мне в этом первородстве? Иаков сказал [ему]: поклянись мне теперь же. Он поклялся ему, и продал [Исав] первородство свое Иакову. И дал Иаков Исаву хлеба и кушанья из чечевицы; и он ел и пил, и встал и пошел; и пренебрег Исав первородство» (Бытие, гл. 25, ст. 29-34).

^{***} Первый вышел красный, весь, как кожа, косматый; и нарекли ему имя Исав (Бытие 25:22-25).

^{****} Babylonian Talmud (Tractate Shabbath, p. 53b).

Основоположник аюрведической медицины Ашраи Чарака (ок. 300–200 год до н. э.) передал знания своего века о патологии щитовидной железы «Галаганда» (зоб) в трактате о внутренних болезнях «Чарака-самхита». Он классифицировал патологию на ватайя-галаганда (тиреотоксический), кафайя-галаганда (гипотиреозный) и медайя-галаганда (кистозный). Чарака предлагал лечить гипотиреоз продуктами питания, например, употреблением риса, молока, ячменя, ограничивая при этом содержание кислых продуктов в рационе. Фитотерапия гипотиреоза заключалась в приеме баугинии (*Bauhinia variegata*), бурых водорослей (*Fucus vesiculosus*), гуггула (экстракт, выделенный из смолы дерева *Commiphora mukul*), а также пурнавы (*boerhaavia diffusa* Linn), обладающей мочегонным свойством и, как следствие, уменьшающей отеки [7]. В случае наличия зоба, сопровождавшегося такими симптомами, как затрудненное дыхание, выраженная общая слабость, отсутствие аппетита и голоса, а также при длительности заболевания более года, патология считалась неизлечимой [1].

Больным с симптомами тиреотоксикоза рекомендовали употреблять растения рода Зюзник (*Lycopus virginicus*, *Lycopus europaeus* и др.) [7].

В Аюрведе фигурирует упоминание и о сахарном диабете — «мадхумеха» (*madhu* — мед, *meha* — моча). Древнеиндийские врачи заметили, что заболевание, проявлявшееся полиурией и полидипсией, часто наблюдалось у состоятельных людей, в рационе которых содержалось большое количество богатых углеводами продуктов [8].

В древнекитайских текстах, датируемых 2700 годом до н. э., также содержатся описания зоба. В 85 г. древнекитайский медик Цуй Чинди разделил опухоли шеи на солидные (злокачественные) и подвижные (доброкачественные) [6].

Во II веке знаменитый врач и фармаколог династии Хань, «китайский Гиппократ» Чжан Чжунцин (150–219 гг.) изучал сахарный диабет, который рассматривался как «Сяо Хо» — «изнуряющая жажда» [1].

ДРЕВНЯЯ ГРЕЦИЯ

«Отец медицины» Гиппократ (460–370 гг. до н. э.) жил в период рассвета классической греческой культуры. Знаменитый врач и философ является автором сочинений «Corpus Hippocraticum» (Сборник Гиппократа), посвященных медицине.

В своей работе «De Glandulis» («О железах») Гиппократ пишет следующее:

«... плоть желез отличается от остальной части тела, будучи губчатой и полной вен;

они находятся во влажных частях тела...

... и мозг является железой так же, как и молочные железы» [1].

Гиппократ считал щитовидную железу «увлажнителем» вдыхаемого воздуха, также предписывая данное свойство слюнным железам. По мнению целителя и его учеников, зоб является лишь эстетическим дефектом, возникающим из-за употребления талой воды [1, 9].

Также в сочинении «De Glandulis» древнегреческий целитель отмечает: «... большинство заболеваний желез

не являются первичными, и когда железы поражаются, то становятся бугристыми, образуя зоб, а тело охватывает лихорадка» [1, 6, 7].

В труде «О женских болезнях» упомянута связь ожирения и бесплодия.

ГРЕКО-РИМСКИЙ ПЕРИОД

Наиболее полные сведения о римской медицине времен ранней Империи получены благодаря Авлу Корнелию Цельсу и Аретею из Каппадокии — выдающимся ученым-энциклопедистам.

Авл Корнелий Цельс (25 г. до н. э. — 50 г. н. э.), обладая практически медицинскими знаниями, составил обширные трактаты в области медицины, в том числе состоящий из 8 книг трактат «О медицине» («De Medicina»), датируемый 30 г. Следует отметить, что в своей работе Цельс использовал и знания, полученные из греческих источников.

Книги включают в себя описания болезней, хирургические манипуляции, рецепты лекарств. Так, описан сахарный диабет (как заболевание, проявляющееся полиурией, слабостью). В качестве лечения прописывалась диета, главным аспектом которой являлось ограничение количества принимаемой пищи [1].

Цельс подробно описал опухоли шеи. В тринадцатой главе седьмой книги трактата повествуется об образованиях щитовидной железы: «На шее между кожей и трахеей возникает опухоль, называемая греками “бронхоцеле”, которая по структуре может быть либо полностью мясистой, либо содержать жидкость наподобие меда или воды, а иногда даже мелкие кости и волосы». Лечение также предложено в данном разделе: возможно использование прижигания или едких веществ, которые разъедают кожу вместе с оболочкой образования (при этом жидкостное содержимое вытекает, плотное содержимое отделяется вручную), или хирургическое лечение, при котором образование отделяется от здоровой ткани и удаляется вместе с капсулой — если это невозможно, следует прибегнуть к прижиганию [1, 10].

Благодаря сочинениям Марка Витрувия (80–15 гг. до н. э.) и Плиния Старшего (23/24–79 гг.) можно предположить высокую распространенность зоба в Альпах. В своей работе под названием «Естественная история» (книга 9, глава 37) Плиний пишет: «Только люди и свиньи подвержены опухолям в горле; опухоли в основном вызваны плохим качеством потребляемой воды» [1, 6, 7].

Аретею из Каппадокии, живший в I–II веках, был выдающимся античным медиком, в своей практике придерживался учений Гиппократов. Именно он был первым, кто представил полное клиническое описание сахарного диабета, дав название заболеванию «*διαβήτης*» = «прохожу сквозь» [1, 8]:

«... *Диабет — это удивительное заболевание, представляющее собой расплавление плоти и конечностей в мочу. Эта болезнь не очень распространена. Жизнь пациентов коротка и болезненна; неутолимая жажда*

сочетается с чрезмерным питьем, которое, однако, несоразмерно огромному количеству мочи. Ничто не может остановить от питья и произведения воды, но если на некоторое время они воздерживаются от питья, то у них пересыхает во рту и даже тело начинает сохнуть: внутренности словно обожжены, мучает тошнота, непреодолимая жажда; в результате в ближайшем будущем они истекают» [1].

В трактате «О голосе» («De voce»), авторство которого приписывается Галену, есть упоминание о щитовидной железе:

«... *На шее есть две железы, в которых вырабатывается влага: в надгортаннике образуется густая и вязкая жидкость, необходимая для его увлажнения. Однако в них нет протоков, по которым жидкость может течь, как это происходит в двух железах языка...*»

Длительное время теория Галена о том, что вещество, вырабатываемое щитовидной железой, необходимо для увлажнения гортани, сохранялась среди врачей, а отсутствие протока у щитовидной железы вызывало недоумение у анатомов.

Для лечения зоба древнеримский медик предлагал использовать жженую губку (*spongia usta*), сделанную из пузырчатого фукуса (*fucus vesiculosus*) [1].

Гален одним из первых высказал предположение о влиянии гипофиза на щитовидную железу. Он указал, что гипофиз окружен сосудистой сетью («*rete mirabilis*») и располагается в турецком седле, предположил, что через сосудистую сеть проходят нервные импульсы, которые и воздействуют на щитовидную железу [1, 7, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История медицины — это неотъемлемая часть мировой культуры. Многочисленные работы древних авторов, посвященные медицине, на протяжении веков были основными врачебными пособиями. Некоторые достижения ученых того времени актуальны и сегодня. Так, выдающиеся мыслители Древнего мира не могли не затронуть такую отрасль медицины, как эндокринология. Уже тогда врачи не оставляли попыток найти причину появления того или иного заболевания, а главное, они пытались подобрать эффективный метод лечения. И сегодня, когда эндокринология является одной из самых быстроразвивающихся отраслей медицины, мы должны помнить о наследии Древнего мира, благодаря которому эндокринология и появилась.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с написанием данной обзорной статьи и ее публикацией.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Medvei VC. *The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day*. New York: The Parthenon Publishing group; 1993.
2. Костяков С.Е., Демяненко А.Н. Исторические предпосылки открытия инсулина // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2013. — Т. 12. — №3. [Kostyakov SE, Demyanenko AN. Historical background for the discovery of insulin. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2013;12(3). (in Russ.)].
3. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С. *Очерки истории медицины. Биографические эссе*. — СпецЛит; 2018. [Churilov LP, Stroeve Yul, Ahmanov MS. *Essays on the history of medicine. Biographical essays*. Specallit; 2018 (in Russ.)].
4. Griffith FL. *The Petrie Papyri: Hieratic Papyri from Kahun and Gurob (principally of the Middle Kingdom)*. London: Bernard Quaritch; 1898. 7 p.
5. Мельниченко Г.А. Лекция «Эндокринология в искусстве». — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Melnichenko GA. *Lecture «Endocrinology in Art»*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (in Russ.)].
6. Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. *Hormones*. 2004;3(4):268-271.
7. Niazi A, Irfan A, Kalra S, Islam A. Thyroidology over the ages. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(6):121. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83347>
8. Eknayan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005;12(2):223-229. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2005.01.002>
9. Konstantinidou S, Konstantinidou E. The thyroid gland in ancient Greece: a historical perspective. *Hormones*. 2018;17(2):287-291. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0039-z>
10. A. Cornelius Celsus. *De Medicina (On Medicine)*. Loeb Classical Library edition (Vol. I), 1935.

Рукопись получена: 04.02.2022. Одобрена к публикации: 05.02.2022. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трухина Диана Аршалуйсовна [Diana A. Trukhina, MD]**; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [11 Dmitriya Ulyanova Street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1359-8297>; SPIN-код: 5618-8971; e-mail: diadavtyan@gmail.com

Куринова Анастасия Нарановна, ординатор [Anastasia N. Kurinova, medical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3914-7910>; e-mail: anastasiakurinova@gmail.com

Никитина Татьяна Владимировна, ординатор [Tatiana V. Nikitina, medical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7379-2139>; e-mail: tanikitina131@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>;

e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

Ясюченя Валентина Сергеевна [Valentina S. Yasuchenia, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7624-7953>;

SPIN-код: 3810-5848; e-mail: loveissiberia@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Куринова А.Н., Никитина Т.В., Трухина Д.А., Пигарова Е.А., Трухин А.А., Ясюченя В.С. Становление эндокринологии Древнего мира // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12878>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kurinova AN, Nikitina TV, Trukhina DA, Pigarova EA, Trukhin AA, Yasuchenia VS. The formation of endocrinology in the ancient times. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12878>

КЛИНИЧЕСКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМ И ПАРААНГЛИОМ

© Д.В. Реброва^{1*}, Н.В. Ворохобина², Е.Н. Имянитов³, В.Ф. Русаков¹, Л.М. Краснов¹, И.В. Слепцов¹, Р.А. Черников¹, Е.А. Федоров¹, А.А. Семенов¹, И.К. Чинчук¹, И.В. Саблин¹, М.А. Алексеев¹, О.В. Кулешов¹, Ю.Н. Федотов¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Широкое внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических исследований позволило определить, что более трети всех случаев катехоламин-продуцирующих хромаффинных опухолей обусловлено герминальными (наследственными) мутациями. Несмотря на многообразие клинических проявлений феохромоцитом и параанглиом (ФХЦ/ПГ), существует достаточное количество клинико-лабораторных ориентиров, позволяющих предположить наследственный генез заболевания и даже конкретный синдром. В их числе — отягощенный семейный анамнез, возраст пациента, наличие сопутствующих состояний, симптомы заболевания. Необходимо учитывать, что каждая из мутаций у пациентов с ФХЦ/ПГ ассоциирована с развитием определенных заболеваний, что определяет тактику лечения и обследования пациента. Например, у таких пациентов имеется высокий риск развития злокачественных новообразований различной локализации. Информированность практического врача об особенностях течения семейных форм ФХЦ/ПГ позволит совершенствовать тактику ведения этих больных.

В статье приведены актуальные сведения о распространенности наследственных форм ФХЦ/ПГ, освещены современные взгляды на патогенез заболевания при различных мутациях, описаны основные наследственные синдромы, ассоциированные с ФХЦ/ПГ: синдромы множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типов, нейрофиброматоз 1 типа, синдром фон Гиппеля–Линдау, синдром наследственных параанглиом, а также клинико-лабораторные особенности при этих заболеваниях. В обзоре рассмотрены основные позиции по вопросу необходимости проведения генетического скрининга у пациентов с ФХЦ/ПГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; параанглиома; синдром множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типов; нейрофиброматоз 1 типа; синдром фон Гиппеля–Линдау; синдром наследственных параанглиом.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HEREDITARY PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA

© Dina V. Rebrova^{1*}, Natalya V. Vorokhobina², Evgeny N. Imyanitov³, Vladimir F. Rusakov¹, Leonid M. Krasnov¹, Ilya V. Sleptsov¹, Roman A. Chernikov¹, Elisey A. Fedorov¹, Arseny A. Semenov¹, Igor K. Chinchuk¹, Ilya V. Sablin¹, Mikhail A. Alekseev¹, Oleg V. Kuleshov¹, Jury N. Fedotov¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg State University Hospital, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

The widespread introduction of genetic testing in recent years has made it possible to determine that more than a third of cases of pheochromocytomas and paragangliomas (PPPGs) are caused by germline mutations. Despite the variety of catecholamine-producing tumors manifestations, there is a sufficient number of clinical and laboratory landmarks that suggest a hereditary genesis of the disease and even a specific syndrome. These include a family history, age of patient, presence of concomitant conditions, and symptoms of the disease. Considering that each of the mutations is associated with certain diseases that often determine tactics of treatment and examination of a patient, e.g. high risk of various malignancies. Awareness of the practitioner on the peculiarities of the course of family forms of PPPGs will allow improving the tactics of managing these patients.

The article provides up-to-date information on the prevalence of hereditary PPPGs. The modern views on the pathogenesis of the disease induced by different mutations are presented. The main hereditary syndromes associated with PPPGs are described, including multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A and 2B, type 1 neurofibromatosis, von Hippel-Lindau syndrome, hereditary paraganglioma syndrome, as well as clinical and laboratory features of the tumor in these conditions. The main positions on the necessity of genetic screening in patients with PPPGs are given.

KEYWORDS: pheochromocytoma; paraganglioma; multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B; neurofibromatosis 1; von Hippel-Lindau disease; hereditary paraganglioma.

Феохромоцитома (ФХЦ) — это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин), является частным случаем симпатической параганглиомы (ПГ). ПГ — это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза. ПГ из парасимпатических ганглиев основания черепа и шеи, развивающиеся вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, являются в абсолютном большинстве случаев гормонально-неактивными [1].

Феохромоцитома (надпочечниковая параганглиома) и параганглиома (ФХЦ/ПГ) относятся к редким гормонально-активным нейроэндокринным опухолям. Заболеваемость составляет 2–8 случаев на 1 млн населения в год. Средний возраст пациентов — 40–50 лет [2]. В типичных случаях у больных наблюдается выраженная симптоматика заболевания, поэтому с теоретической точки зрения клиническая диагностика опухоли не должна вызывать значительных затруднений. Однако в реальной клинической практике больные с ФХЦ/ПГ могут длительное время наблюдаться у врачей различных специальностей без установленного верного диагноза и без соответствующей патогенетической терапии (по данным Ilias и Thodoroulos, в среднем до 3 лет) [2]. Поскольку в типичном случае подтверждение ФХЦ/ПГ лабораторными и современными визуализирующими методами в настоящее время достаточно доступно для любого звена здравоохранения, особое значение приобретают сведения о клинических проявлениях заболевания и информированность о них у врачей.

Одна из причин поздней диагностики ФХЦ/ПГ — значительная вариабельность симптомов как по степени выраженности (от бессимптомного течения до дебюта заболевания в форме жизнеугрожающих состояний), так и по виду. Классическими проявлениями гиперсекреции катехоламинов считаются приступы высокой артериальной гипертензии с сильнейшими головными болями, выраженная профузная потливость, сердцебиение — так называемый симпатоадреналовый криз [3, 4]. Часто наблюдаются бледность кожи, тревога, боль в груди, тошнота, рвота, слабость, потеря веса, запоры и другие симптомы. Примечательно, что все эти симптомы или их сочетания являются неспецифическими. По мнению R. Stolk и соавт. и A. Geroula и соавт., отсутствие характерной клинической картины нередко приводит к тому, что измерение артериального давления в кабинете врача и факт регистрации артериальной гипертензии даже с очень высокими цифрами никак не помогают установить диагноз ФХЦ/ПГ [3, 4]. Известное сочетание симптомов (артериальная гипертензия, потливость и сердцебиение), согласно современным представлениям, имеется менее чем у 25% больных с ФХЦ/ПГ [4]. Считается, что распространенность бессимптомных форм составляет около 10–17%, однако она может быть существенно недооценена, учитывая, что значительное число ФХЦ не диагностируется при жизни [5]. Учитывая, что характерная триада регистрируется примерно у 10–11% пациентов, не имеющих ФХЦ/ПГ, оценка этого параметра вряд ли будет служить сколь-нибудь надежным диагностическим признаком заболевания [3]. В связи с этим современные

руководства по ФХЦ/ПГ не ориентированы на скринирование пациентов с артериальной гипертензией в отсутствие убедительных признаков опухоли [6].

Клиническую картину ФХЦ/ПГ определяют несколько вариабельных факторов: тип и характер гиперсекреции катехоламинов, чувствительность и количество адренорецепторов, сопутствующая секреция пептидных гормонов (например, кортикотропина, кальцитонина, серотонина, соматостатина, опиоидных пептидов, вазоактивного интестинального пептида, интерлейкина 6) [7, 8] опухолью и размер новообразования. Сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые) также вносят вклад в изменчивость симптоматики ФХЦ/ПГ. Именно поэтому катехоламин-продуцирующие опухоли в литературе получали такие названия, как «великий имитатор» и «клинический хамелеон» [3].

Существует несколько общих закономерностей симптоматики в зависимости от гормональной активности ФХЦ/ПГ. ФХЦ чаще имеют симптоматическое течение. Они в большинстве случаев секретируют адреналин и норадреналин в различных соотношениях. Для опухолей, секретирующих преимущественно адреналин, характерны более выраженные симптомы, в особенности пароксизмальная артериальная гипертензия, тремор, бледность, тревога, сердцебиение, тахикардии, обмороки, гипергликемия. При новообразованиях с гиперсекрецией норадреналина чаще наблюдаются постоянное повышение артериального давления, головная боль, потливость [3, 9]. В очень редких случаях ФХЦ секретирует преимущественно или исключительно дофамин, у этих пациентов реже выявляются гипертензии и сердцебиения [10], могут возникать нетипичные для заболевания симптомы, такие как тошнота, потеря веса [11] или диарея [12]. Во многих случаях опухоль не проявляет себя клинически [5].

ПГ происходят либо из хромоаффинной ткани симпатических нервных ганглиев, либо из парасимпатических нервных ганглиев. Большинство симпатических ПГ характеризуются симптоматическим течением. Абсолютное большинство симпатических ПГ протекает с гиперсекрецией норадреналина. Избыток адреналина для данного вида опухолей не характерен вследствие отсутствия фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы (PNMT). Парасимпатические ПГ чаще имеют асимптоматическое течение (около 95% случаев [13]). При отсутствии гормональной активности на первый план выходит клиническая картина, связанная с наличием объемного новообразования, сдавливающего окружающие ткани: парасимпатические ПГ локализуются в области шеи и основания черепа, иногда в верхнем средостении, симпатические — в нижнем средостении, брюшной полости, области тазовых симпатических сплетений.

Целью настоящей статьи является освещение вопросов клиническо-лабораторных особенностей ФХЦ/ПГ у пациентов с семейными формами заболевания. В последние годы отношение к этой группе пациентов было существенно пересмотрено, так как успехи, связанные с широким внедрением генетического тестирования, позволили определить около 20 генов, мутации в которых связаны с развитием ФХЦ/ПГ [9, 14]. В настоящее время считается, что до 35–40% случаев развития этих опухолей обусловлено наследуемыми генетическими

мутациями [15]. Во многих случаях только на основании анализа симптомов заболевания можно заподозрить наличие мутации, которая привела к развитию опухоли. Это особенно актуально, учитывая, что генетическое тестирование целой панели генов не всегда возможно реализовать на практике.

Согласно современным представлениям, с развитием ФХЦ/ПГ ассоциированы следующие генетические синдромы [14, 16]:

- наследственный синдром параганглиом (гены сукцинатдегидрогеназы: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*);
- синдром фон Гиппеля–Линдау (ген *VHL*);
- синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2А и 2В типов (ген *RET*);
- нейрофиброматоз 1 типа (ген *NF1*);
- семейные ФХЦ/ПГ, связанные с *MAX* (ген *MAX*);
- семейные ФХЦ/ПГ, связанные с *TMEM127* (ген *TMEM127*);
- наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (ген *FH*);
- синдром Пакака–Чжуана (ген *EPAS1*, также известный как *HIF2A*);
- спорадические ФХЦ и ПГ (гены *HRAS*, *CSDE1* и *MAML3*).

Все указанные синдромы и соответствующие мутации могут быть разделены на 3 основные группы: псевдогипоксии, киназного сигналинга и сигналинга Wnt [16].

Патогенез заболевания при мутациях группы псевдогипоксии (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *FH*, *VHL*, *EPAS1*) связан с избыточной активацией факторов, индуцируемых гипоксией (hypoxia inducible factors, HIFs), в отсутствие гипоксии. Почти все мутации этой группы ассоциированы с гиперсекрецией ФХЦ/ПГ норадреналина и иногда дофамина, но не адреналина [10]. В целом для опухолей характерно более агрессивное течение, в частности, например, мутация *SDHB* в большинстве случаев приводит к инвазии и метастазированию [9, 17].

Группа мутаций киназного сигналинга (*RET*, *NF1*, *TMEM127*, *HRAS*, *MAX*) приводит к изменению активности различных киназных сигнальных путей, таких как RAS/RAF/MAPK и PI3K/AKT/mTOR, что способствует возникновению неоплазии. Для этих новообразований в целом характерна гиперсекреция преимущественно адреналина ФХЦ/ПГ вследствие большого количества фермента PNMT, преобразующего норадреналин в адреналин в опухоли. Норадреналин может также быть несколько повышенным. Большинство опухолей этой группы характеризуется доброкачественным течением, но при этом высокой частотой рецидивирования и мультифокальностью [18, 19].

Гены *CSDE1* и *MAML3* приводят к онкогенезу путем активации сигнальных путей Wnt и Hedgehog. Опухоли часто продуцируют большое количество хромогранина А. Считается, что новообразования этой группы характеризуются наиболее агрессивным течением, активным метастазированием, частыми рецидивами. Тип гормональной активности при этих образованиях не установлен [19, 20].

Частота и основные клинические проявления наиболее распространенных генетических синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ, приведены в таблице 1 [21].

Характеристика опухолей, связанных с малоизученными генами, такими как *TMEM127*, *MAX*, *MDH2* и другими [22], нуждается в уточнении.

СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ (МЭН) 2А И 2В ТИПОВ

Синдромы МЭН представляют собой гетерогенную группу расстройств, определяющих предрасположенность пациента к опухолям 2 или более эндокринных органов. В настоящее время выделяют 4 типа синдрома, которые наследуются аутосомно-доминантным путем. Диагноз клинически можно заподозрить либо при возникновении двух или более опухолей, ассоциированных с МЭН, либо при обнаружении одной такой опухоли при наличии родственника первой степени родства, у которого синдром установлен клинически или подтверждена ассоциированная генетическая мутация (даже при отсутствии каких-либо признаков заболевания).

Развитие ФХЦ/ПГ типично для МЭН 2А и 2В типов, при этом ПГ встречаются редко, до 1% случаев [9]. Синдром МЭН 2А типа (также известный как синдром Сиппла) включает в себя медуллярный рак щитовидной железы, ФХЦ и первичный гиперпаратиреоз, 2В типа (также известный как синдром Горлина) — медуллярный рак щитовидной железы (агрессивный и дебютирующий в молодом возрасте), ФХЦ, деформации скелета и ганглионейроматоз [23].

Распространенность синдрома МЭН 2А типа составляет примерно 1:25 000 населения. У 95% пациентов первым проявлением заболевания бывает медуллярный рак щитовидной железы [23]. Опухоль может развиваться в молодом возрасте, в связи с чем рекомендуется профилактическая тиреоидэктомия у детей с носительством ряда мутаций в экзонах 10, 11, 13–16 гена *RET* [23, 24]. Наряду с медуллярным раком щитовидной железы в 20–30% случаях выявляется гиперпаратиреоз, протекающий обычно бессимптомно или с минимальным количеством симптомов. У 50% пациентов выявляется ФХЦ. Развитие синдрома МЭН 2А типа определяют несколько разных мутаций в гене *RET* [23], наиболее распространенная лоцируется в 634 кодоне [24].

Распространенность МЭН 2В типа значительно ниже в сравнении с заболеванием 2 типа, она составляет примерно 0,2:100 000 населения. В типичных случаях синдром дебютирует агрессивным медуллярным раком щитовидной железы на первой или второй декаде жизни. ФХЦ развивается примерно у 50% пациентов [23], а в детском возрасте — у 20% [25]. Часто при МЭН 2В типа выявляются другие симптомы при рождении или в раннем детском возрасте, которые могут помочь в постановке диагноза: невромы слизистых языка, губ, век, деформации опорно-двигательного аппарата, такие как марфаноподобная внешность, кифосколиоз, гипермобильность суставов, а также ганглионевроматоз органов желудочно-кишечного тракта [23]. Наиболее распространена мутация гена *RET* при синдроме МЭН 2В типа в 918 кодоне [24].

Для синдромов МЭН 2А и 2В типов характерны определенные клинические особенности ФХЦ. Манифестация клинических проявлений опухоли надпочечников происходит в достаточно молодом возрасте (25–32 года), в редких случаях — в возрасте от 8 до 12 лет.

Таблица 1. Частота и основные клинические проявления наиболее распространенных генетических синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой/параганглиомой.

(Адаптировано из WHO classification of tumors of endocrine organs / edited by Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. 4th edition)

Мутация гена (локус)	Предполагаемая частота	ФХЦ	ПГ груди и брюшной полости	ПГ головы и шеи	Риск метастазирования	Другие возможные клинические проявления синдрома
<i>VHL</i> (3p25.5)	9%	+++	Редко	Очень редко	5%	Почечно-клеточный рак, гемангиобластома, НЭО ПЖ и других органов; серозная цистаденома ПЖ, кисты почек, печени, придатка яичка, опухоли эндолимфатического мешка
<i>RET</i> (10q11.2)	5%	+++	Редко	Очень редко	<5%	Медуллярная карцинома ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз, кожный лихеноидный амилоидоз, марфаноидный фенотип, невриномы слизистой оболочки, ганглионевриномы ЖКТ
<i>NF1</i> (17q11.2)	2%	++	Редко	Очень редко	12%	Нейрофибромы, пятна цвета «кофе с молоком», узелки Лиша, глиома зрительного нерва, НЭО двенадцатиперстной кишки (соматостатинома), гастроинтестинальная стромальная опухоль
<i>SDHD</i> (11q23)	5–7%	+	++	++	<5%	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденома гипофиза
<i>SDHC</i> (1q23.3)	1–2%	Редко	Редко	++	Низкий	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль
<i>SDHB</i> (1p36.13)	6–8%	+	+++	+	30–70%	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденома гипофиза
<i>SDHA</i> (5p15.33)	1–2%	Редко	+	+	Низкий	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденома гипофиза
<i>SDHAF2</i> (11q12.2)	<1%	–	–	++	Низкий	Не описаны
<i>TMEM127</i> (2q11.2)	1%	++	+	+	Низкий	Почечно-клеточный рак
<i>MAX</i> (14q23.3)	1%	+	+	+	10%	Не описаны
<i>FH</i> (1q42.1)	1%	+	+	+	>50%	Почечно-клеточный рак, лейомиоматоз

Примечание: ФХЦ — феохромоцитома; ПГ — паранганглиома; НЭО — нейроэндокринная опухоль; ПЖ — поджелудочная железа; ЩЖ — щитовидная железа; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Медуллярный рак щитовидной железы развивается позже. Около 65% опухолей, связанных с МЭН, обнаруживаются сразу в обоих надпочечниках. ФХЦ с местной инвазией или метастазированием при МЭН 2А и 2В типов встречается редко, примерно у 3% пациентов [26]. ФХЦ обычно секретируют большое количество адреналина и имеют соответствующую клиническую картину [27].

У пациентов с установленным МЭН 2А или 2В типа без ФХЦ скрининговые мероприятия включают исследование метанефрина и норметанефрина в плазме крови или в суточной моче ежегодно, начиная с детского возраста: с 11 лет — при носительстве мутаций гена *RET* в кодонах 918, 634 и 883, с 16 лет — при выявлении мутации в других кодонах [28]. При выявлении повышения уровня катехоламинов рекомендуется выполнение компьютерной или магнитно-резонансной томографии. При выявлении ФХЦ необходимо оперативное лечение. Если опухоль локализуется только в одном надпочечнике, то профилактическое удаление второго надпочечника не рекомендуется, так как обычно характерен низкий риск инвазии и метастазирования [29].

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ 1 ТИПА

Распространенность нейрофиброматоза 1 типа, известного как болезнь фон Реклингхаузена, составляет 1:2500–1:3000 населения. Несмотря на то что тип наследования заболевания аутосомно-доминантный, а пенетрантность гена полная, только у 50% пациентов обнаруживается семейный анамнез нейрофиброматоза. Причиной этого служит то, что мутация гена *NF1*, ответственная за развитие заболевания, часто спорадическая [30].

При нейрофиброматозе 1 типа поражаются центральная и периферическая части нервной системы, кожа, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт. Заболевание в большинстве случаев можно установить на основании клинических признаков до проведения генетического исследования. У пациентов выявляются два или более признаков из нижеперечисленных [31]:

- шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм, если пациент в препубертатном возрасте, и более 15 мм, если в постпубертатном;
- узелки Лиша (гамартомы радужки);
- кожные нейрофибромы или хотя бы одна плексиформная нейрофиброма;
- веснушчатость в подмышечных, паховых складках;
- глиома зрительного нерва;
- дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей;
- нейрофиброматоз 1 типа у родственников первой степени родства

Распространенность ФХЦ при этом заболевании составляет до 5,7–7,7% всех случаев (до 20–50% при наличии артериальной гипертензии). Поражение надпочечников может носить односторонний, реже билатеральный характер [32, 33]. Возраст, при котором диагностируется ФХЦ, составляет в среднем около 53–55 лет [33]. ПГ при синдроме нейрофиброматоза встречаются очень редко. По некоторым данным, примерно у 12% пациентов (3 из 25 случаев) с ФХЦ при нейрофиброматозе 1 типа опухоль оказывается злока-

чественной, в других сериях наблюдений не находится подтверждения этому риску (из 12 случаев ни одна опухоль не оказалась метастатической) [33]. Для опухоли характерна гиперсекреция как адреналина, так и норадреналина [34, 35]. По данным L. Kérénekian и соавт. (2016), более 80% ФХЦ при нейрофиброматозе 1 типа бессимптомные, но нахождение рядом авторов высокого риска злокачественного течения может указывать на необходимость скрининга пациентов посредством определения уровней в плазме крови или суточной моче метанефрина и норметанефрина, визуализирующего исследования надпочечников [33, 36].

СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ

Синдром фон Гиппеля–Линдау представляет собой состояние, характеризующееся высоким риском развития опухолей центральной нервной системы и висцеральных органов. Синдром развивается вследствие инактивирующих мутаций в гене *VHL* на участке хромосомы 3p25.5, наследуемых аутосомно-доминантным путем, с пенетрантностью более 90% [37]. Интересно, что примерно у 20% пациентов синдром фон Гиппеля–Линдау развивается в результате вновь возникшей мутации, безотягощенного семейного анамнеза [38]. Распространенность синдрома составляет около 1:36 000 населения [37].

Первые клинические признаки синдрома фон Гиппеля–Линдау появляются в среднем в возрасте 25–26 лет в виде доброкачественных или злокачественных опухолей или кист различных органов. Наиболее часто встречаются гемангиобластомы сетчатки, головного и спинного мозга, почечно-клеточный рак, кисты почек, ФХЦ. Описаны случаи симпатических ПГ, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, новообразований внутреннего уха, кисты и цистаденомы эпидидимиса и широкой связки.

Выделяют несколько вариантов течения заболевания: при 1 типе не встречается ФХЦ, при 2А типе характерны ФХЦ и опухоли центральной нервной системы, при 2В типе — то же, что при 2А типе, а также почечно-клеточный рак, при 2С типе — только ФХЦ. При вторых типах заболевания опухоль надпочечника встречается примерно у 20–30% пациентов [35, 39]. ФХЦ при синдроме фон Гиппеля–Линдау обычно определяется в молодом возрасте. Важно, что ФХЦ/ПГ в детском возрасте примерно в 50% случаев обусловлены синдромом фон Гиппеля–Линдау [40]. Клиническими особенностями опухоли при мутации *VHL* являются билатеральная локализация, редкое метастазирование (до 5% случаев). В типичных случаях ФХЦ преимущественно секретируют норадреналин. Артериальная гипертензия и другие симптомы, характерные для состояний с гиперпродукцией катехоламинов, не выражены [14, 15, 39].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СИНДРОМ ПАРААНГЛИОМ

Основным проявлением данного синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования является наличие ПГ. Выделяют несколько типов заболевания в зависимости от того, какая субъединица сукцинатдегидрогеназы (*SDH*) была инактивирована мутацией.

При 1 типе (мутация *SDHD*) наиболее часто (до 80% случаев) наблюдаются ПГ зоны головы и шеи. Около 74% пациентов имеют сразу несколько опухолей, как правило, доброкачественных [41, 42]. Этот вид патологии наследуется почти во всех случаях по отцовской линии (гены, наследуемые от матери, подвергаются импринтингу и не экспрессируются у потомка, пенетрантность генов отца менее 100%). Риск формирования злокачественной опухоли невелик (до 5%), характерен молодой возраст пациентов при дебюте заболевания [43].

Наследственный синдром параганглиом 2 типа обусловлен мутациями *SDHAF2*, которые, как и при дефектах *SDHD*, передаются от отцов и ассоциированы с ПГ головы и шеи. Средний возраст пациентов — 30 лет [44].

Мутация *SDHC*, обуславливающая синдром 3 типа, редка, ассоциирована с появлением доброкачественных ПГ головы и шеи, а также симпатических ПГ и ФХЦ. Опухоли могут быть множественными [45].

При 4 типе (мутация *SDHB*) возникают крупные ПГ брюшной полости и средостения и ФХЦ. Характерны инвазия и метастазирование опухолей (у 70% пациентов), часто наблюдается гиперсекреция дофамина, норадреналина. При этом типе заболевания характерно развитие почечно-клеточного рака, гастроинтестинальных стромальных опухолей, рака молочной железы, папиллярного рака щитовидной железы [16, 41]. Средний возраст пациентов составляет 30 лет, семейный анамнез заболевания часто отсутствует [46].

Гомозиготные мутации *SDHA* (синдром 5 типа) ассоциированы с синдромом Лея, тяжелым нейродегенеративным заболеванием, дебютирующим в детстве, а также с кардиомиопатией. Относительно недавно отмечена связь гетерозиготных мутаций с симпатическими и парасимпатическими ПГ [47]. Описано несколько случаев. Поскольку генетическая диагностика этой формы заболевания затруднена из-за наличия двух псевдогенов на хромосомах 3 и 5, истинная ее распространенность неизвестна [15]. В большинстве зарегистрированных случаев ФХЦ/ПГ, ассоциированных с мутацией *SDHA*, не отмечалось семейного анамнеза заболевания, опухоли не отличалась агрессивным течением [48].

Наиболее часто встречаются 1 и 4 типы заболевания.

СЕМЕЙНЫЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРАГАНГЛИОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С *TMEM127*

TMEM127 является геном — опухолевым супрессором, связанным с mTOR. Мутации ассоциированы с развитием ФХЦ, часто билатеральных. Описано большое количество мутаций гена, все из них герминальные, однако менее 20% пациентов имеют семейный анамнез заболевания. Это указывает на низкую пенетрантность мутации [49]. Возраст пациентов составляет в среднем 45 лет, риск инвазии и метастазирования опухоли мал [50].

СЕМЕЙНЫЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ И ПАРАГАНГЛИОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С *MAH*

Ген *MAH* связан с онкогенным транскрипционным фактором MYC. Его мутации ассоциированы как с ФХЦ, которые часто оказываются двусторонними и характеризуются агрессивным ростом, так и с ПГ [51]. Патологи-

ческий ген передается от отца [52], пенетрантность мутации низкая. Дебют заболевания обычно бывает после 30 лет [22].

СИНДРОМ ПАКАКА-ЧЖУАНА

Активирующие мутации гена *EPAS1 (HIF2A)* вызывают синдром Пакака-Чжуана, ассоциированного с врожденной или развивающейся в детстве полицитемией, а также ФХЦ/ПГ, часто множественными, соматостатиномами [14]. Инактивирующие мутации гена *EGLN1 (PHD2)*, гидроксилирующего HIF, по-видимому, приводят к таким же последствиям, как активация *EPAS1* [22].

СИНДРОМ НАСЛЕДСТВЕННОГО ЛЕЙОМИОМАТОЗА И ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Синдром наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака обусловлен инактивирующими мутациями гена фумаратгидратазы (*FH*) и является редким аутосомно-доминантным заболеванием. Встречаемость составляет примерно 1:200 000 населения [53]. Синдром наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака характеризуется частым развитием лейомиом кожи (около 70%) и матки (около 80%), а также папиллярного почечно-клеточного рака (около 35% случаев). В редких случаях (около 1%) в рамках синдрома могут встречаться ФХЦ и ПГ грудной клетки и забрюшинного пространства, более чем в 50% случаев протекающие агрессивно с метастазированием [21].

СКРИНИНГ НАСЛЕДУЕМЫХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФХЦ/ПГ

Существует несколько причин проводить генетическое исследование у пациентов с ФХЦ/ПГ. Во-первых, частота опухолей, обусловленных наследуемыми мутациями, высока и достигает 40% всех случаев данных образований. Во-вторых, при многих синдромах опухоли злокачественные, с агрессивным течением. В-третьих, выявление наследственного заболевания будет способствовать раннему выявлению катехоламин-продуцирующих опухолей и других компонентов синдрома у родственников пациента. Также выявление мутаций имеет важное значение для прогнозирования течения заболевания, определения тактики ведения пациента в послеоперационном периоде.

В целом необходимо рекомендовать тестирование панели генов для каждого пациента с ФХЦ/ПГ [48]. Примерно у 13% лиц с ФХЦ/ПГ, которые удовлетворяли по крайней мере 3 из 4 критериев спорадической опухоли (отсутствие семейного анамнеза заболевания, проявлений наследственных синдромов, множественных опухолей, признаков агрессивного течения), были выявлены мутации, приведшие к развитию опухоли [54]. В то же время, учитывая стоимость секвенирования ДНК, отсутствие во многих случаях доступного центра для проведения анализа, возникает вопрос о целесообразности проведения исследования у каждого такого пациента. Нельзя не отметить, что пенетрантность многих наследственных синдромов низка. В этих случаях проведение анализа может привести к напрасным затратам службы

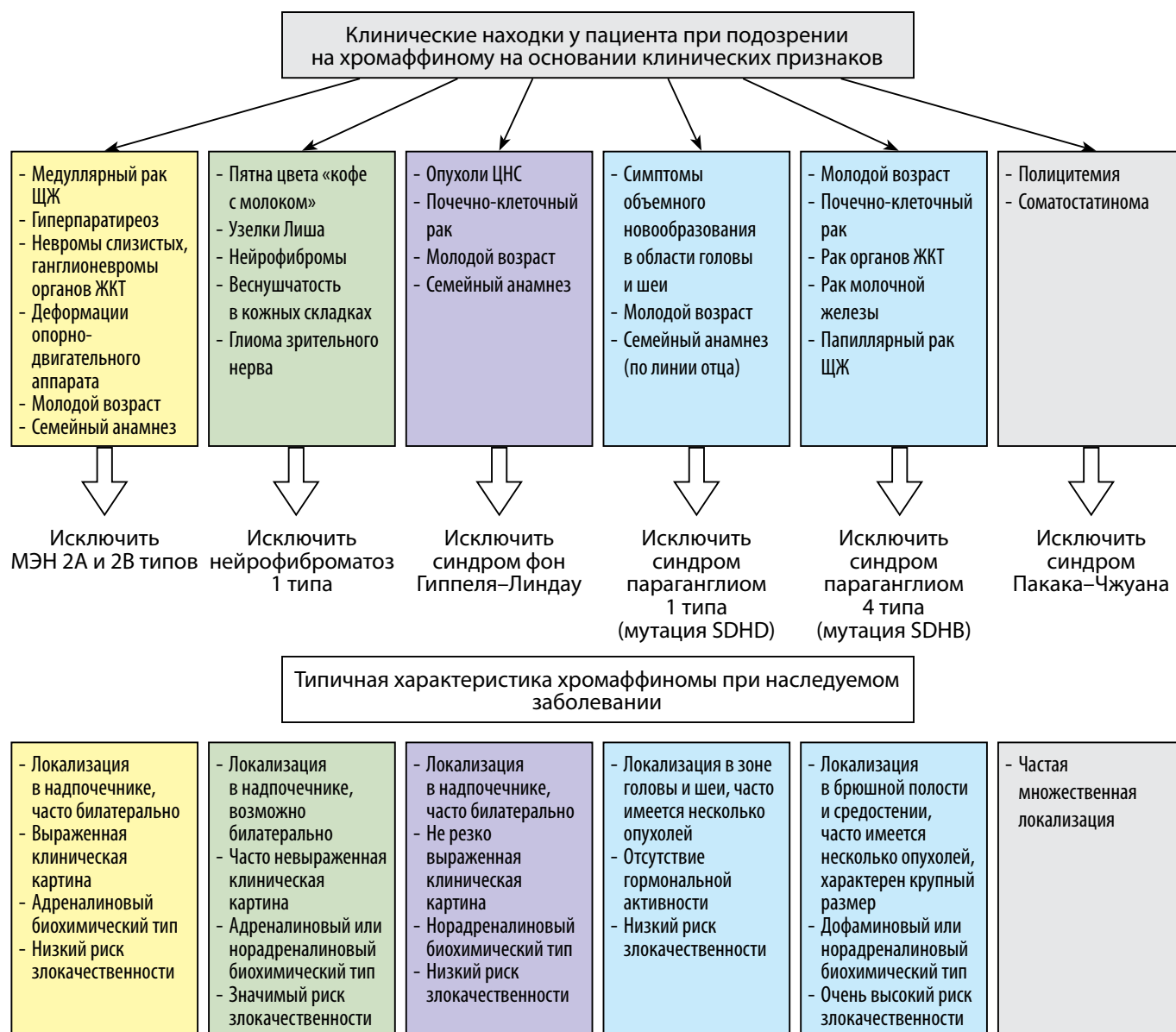


Рисунок 1. Основные клиничко-лабораторные признаки генетических синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой/параганглиомой, и типичная характеристика опухолей.

Примечание: ЩЖ — щитовидная железа; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система.

здравоохранения и к лишней тревоге для пациента [54]. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют проводить скрининг у определенных категорий пациентов, например, у лиц до 20 лет с ФХЦ при наличии семейного анамнеза или каких-либо признаков наследственного заболевания и у пациентов с симпатическими ПГ [55].

Наиболее важные особенности наследственных заболеваний, ассоциированных с ФХЦ/ПГ, приведенные в представленном обзоре литературы, обобщены на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое внедрение генетического тестирования в мире в последние годы позволило определить, что более трети ФХЦ/ПГ обусловлено мутациями и связано с тем или иным наследуемым синдромом. Наличие у пациента определенных клиничко-лабораторных особенностей опухоли, а также других проявлений генетического

синдрома дает основание предположить наличие конкретного наследственного заболевания, что позволяет совершенствовать подходы к терапии и обследованию пациентов с ФХЦ/ПГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в поиск и оценку данных литературы, написание статьи или внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 15-33. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tseвич DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
2. Ilias I, Thomopoulos C. Addressing delays in the diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(5):359-363. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657007>
3. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1100-1106. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3669>
4. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):409-420. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>
5. Klingler PJ, Fox TP, Menke DM, et al. Pheochromocytoma in an incidentally discovered asymptomatic cystic adrenal mass. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(5):517-520. doi: <https://doi.org/10.4065/75.5.517>
6. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
7. Реброва Д.В., Русаков В.Ф., Федоров Е.А., и др. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина // *Фарматека*. — 2021. — Т. 28. — №4. — С. 90-98. [Rebrova DV, Rusakov VF, Fedorov EA, et al. Rare case of pheochromocytoma with calcitonin hypersecretion. *Pharmateca*. 2021;28(4):90-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98>
8. Шафигуллина З.Р., Петрова М.М., Шустов С.Б., и др. Случай сочетания АКГТ-эктопического синдрома Иценко-Кушинга и феохромоцитомы // *Российский семейный врач*. — 2013. — Т. 17. — №4. — С. 43-46. [Shafigullina ZR, Petrova MM, Shustov SB, et al. A case of combination ACTH-ectopic Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *Russian Family Doctor*. 2013;17(4):43-46. (In Russ.)].
9. Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1329-1337. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3>
10. Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(2):159-168. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.18794>
11. Van Der Horst-Schrivers ANA, Osinga TE, Kema IP, et al. Dopamine excess in patients with head and neck paragangliomas. *Anticancer Res*. 2010;30(12):5153-5158.
12. Yasunari K, Kohno M, Minami M, et al. A dopamine-secreting pheochromocytoma. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(S2):S75-77. doi: <https://doi.org/10.1097/00005344-200000006-00016>
13. Else T, Greenberg S, Fishbein L. *Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed June 19, 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
14. Katabathina VS, Rajebi H, Chen M, et al. Genetics and imaging of pheochromocytomas and paragangliomas: current update. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(4):928-944. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02044-w>
15. Fishbein L. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Is This a Genetic Disorder? *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(9):104. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1184-y>
16. Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):108-119. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3648>
17. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1937-e1952. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa982>
18. Antonio K, Valdez MMN, Mercado-Asis L, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg*. 2020;9(1):105-123. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.10.25>
19. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):E1505. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11101505>
20. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell*. 2017;31(2):181-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.01.001>
21. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs* edited. 4th ed. IARC; 2017.
22. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101416>
23. McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019;49(8):954-961. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.14394>
24. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-783. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181eb4f0>
25. Makri A, Akshintala S, Derse-Anthony C, et al. Pheochromocytoma in Children and Adolescents With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):7-12. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00705>
26. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):165-175. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12071>
27. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):371-387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.02.001>
28. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
29. Yasir M, Mulji NJ, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed June 20, 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519054/>
30. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75-86. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4
31. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124-133. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3204>
32. Zinnamosca L, Petramala L, Cotesta D, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and pheochromocytoma: prevalence, clinical and cardiovascular aspects. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(5):317-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1090-z>
33. Képénékian L, Moggetti T, Lifante J-C, et al. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):335-344. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0233>
34. Zografos GN, Vasiliadis GK, Zagouri F, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *World J Surg Oncol*. 2010;8:14. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-14>
35. Jafri M, Maher ER. The genetics of phaeochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):151-158. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0497>
36. Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? *Endocr Pract*. 2014;20(8):792-796. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13417.OR>

37. Aronow ME, Wiley HE, Gaudric A, et al. VON HIPPEL-LINDAU DISEASE: Update on Pathogenesis and Systemic Aspects. *Retina*. 2019;39(12):2243-2253. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002555>
38. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(6):617-623. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.175>
39. Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(6):943-956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.05.001>
40. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552-565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>
41. Neumann HPH, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292(8):943-951. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.8.943>
42. Schiavi F, Demattè S, Cecchini ME, et al. The endemic paraganglioma syndrome type 1: origin, spread, and clinical expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E637-641. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2597>
43. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med*. 2009;266(1):19-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02111.x>
44. Hensen EF, Bayley J-P. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2011;10(2):355-363. doi: <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9402-1>
45. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2817-2827. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2504>
46. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4505-4509. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0423>
47. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):E1472-1476. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1043>
48. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med*. 2019;285(2):187-204. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12869>
49. Yao L, Schiavi F, Cascon A, et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*. 2010;304(23):2611-2619. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1830>
50. Qin Y, Yao L, King EE, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2010;42(3):229-233. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.533>
51. Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2011;43(7):663-667. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.861>
52. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, et al. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018;72(1):97-105. doi: <https://doi.org/10.1111/his.13402>
53. Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Recent Insights Into Mechanisms and Systemic Treatment. *Front Oncol*. 2021;11:686556. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686556>
54. Brito JP, Asi N, Bancos I, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):338-345. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12530>
55. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2851-2858. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2178>

Рукопись получена: 20.10.2021. Одобрена к публикации: 15.11.2021. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Реброва Дина Владимировна**, к.м.н. [Dina V. Rebrova, MD, PhD]; адрес: Россия, 190103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka river embankment, 190103, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; SPIN-код: 6284-9008; e-mail: endocrinology@list.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Vorokhobina, MD, PhD, Prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; SPIN-код: 4062-6409; e-mail: natvorokh@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор [Evgeny N. Imyanitov, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN-код: 1909-7323; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

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

Краснов Леонид Михайлович, д.м.н. [Leonid M. Krasnov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; SPIN-код: 355848; e-mail: krasnov.surg@mail.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н. [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; SPIN-код: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

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

Федоров Елисей Александрович, к.м.н. [Elisey A. Fedorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>; SPIN-код: 5673-2633; e-mail: elick@yandex.ru

Семенов Арсений Андреевич, к.м.н. [Arseny A. Semenov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6760-0025>; SPIN-код: 6724-2170; e-mail: arseny@thyro.ru

Чинчук Игорь Константинович, к.м.н. [Igor K. Chinchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1034>; SPIN-код: 6252-6710; e-mail: dr.chinchuk@bk.ru

Саблин Илья Владимирович [Ilya V. Sablin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-4580>; SPIN-код: 5479-0942; e-mail: sablin_ilya@mail.ru

Алексеев Михаил Александрович [Mikhail A. Alekseev, MD]; SPIN-код: 4342-4590; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5643-5204>; e-mail: miha_decor@mail.ru

Кулешов Олег Владимирович, к.м.н. [Oleg V. Kuleshov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5177-2527>; e-mail: dkov2001@mail.ru

Федотов Юрий Николаевич, д.м.н. [Jury N. Fedotov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3554-1387>;
SPIN-код: 4833-3371; e-mail: 6762525@gosmed.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Слепцов И.В., Черников Р.А., Федоров Е.А., Семенов А.А., Чинчук И.К., Саблин И.В., Алексеев М.А., Куляшов О.В., Федотов Ю.Н. Клиническо-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 8-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyanitov EN, Rusakov VF, Krasnov LM, Sleptsov IV, Chernikov RA, Fedorov EA, Semenov AA, Chinchuk IK, Sablin IV, Alekseev MA, Kuleshov OV, Fedotov YN. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):8-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2020 THESIS* СРЕДИ ЧЛЕНОВ БЕЛОРУССКОГО ОБЩЕСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ»

© А.П. Шепелькевич¹, Ю.В. Дыдышко^{1,2*}, Е.В. Юреня³, В.Л. Лобашова², Р. Аттаназио⁴, Л. Хегедюс⁵, Э. Надь⁶, Р. Негро⁷, Э. Папини⁸, П. Перрос⁹

¹Белорусский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии, Минск, Беларусь

²Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

³Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Беларусь

⁴Ортопедический институт Галеацци, Эндокринологическая служба, Милан, Италия

⁵Университетская больница Оденсе, отделение эндокринологии, Оденсе, Дания

⁶Университет Дебрецен, медицинский факультет, отделение медицины, отделение эндокринологии, Дебрецен, Венгрия

⁷Больница им. В. Фацци, отделение эндокринологии, Лечче, Италия

⁸Больница Регины Апостолорум, отделение эндокринологии и метаболизма, Рим, Италия

⁹Больница Королевы Виктории, отделение эндокринологии, Ньюкасл-апон-Тайн, Соединенное Королевство

ОБОСНОВАНИЕ. Стандартным лечением гипотиреоза является заместительная терапия левотироксином (LT4), который в Республике Беларусь доступен в форме таблеток, тогда как лиотиронин (LT3) не зарегистрирован, но пациенты могут приобретать его самостоятельно.

ЦЕЛЬ. Данное исследование было направлено на изучение отношения белорусских эндокринологов к назначению синтетических аналогов гормонов щитовидной железы пациентам с гипотиреозом и эутиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проводилось онлайн-анкетирование, для участия в котором были приглашены члены Белорусского медицинского общественного объединения «Эндокринология и метаболизм» (БОМО «Эндокринология и метаболизм») посредством размещения информации в групповом чате мессенджера Viber и по электронной почте. Период проведения исследования — с 1-го октября по 26-е декабря 2020 г. Было получено 210 анкет, 146 из которых были использованы для дальнейшего анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Подавляющее количество участников исследования — 145 (99,3%) человек — указали, что используют LT4 в качестве препарата первого выбора для терапии пациентов с гипотиреозом. 61 (41,8%) врач ответил, что, вероятно, комбинированная терапия LT3+LT4 может быть использована у пациентов с длительно не леченным гипотиреозом и 15 (10,3%) — у пациентов со стойкими симптомами гипотиреоза, несмотря на биохимический эутиреоз на терапии LT4. Более половины респондентов — 84 (57,5%) — указали, что терапия LT4 не показана пациентам с эутиреозом, однако 50 (34,2%) врачей рассматривали возможность ее назначения при женском бесплодии с высоким уровнем тиреоидных антител и 36 (24,7%) — при простом нетоксическом зобе, имеющем тенденцию к увеличению. В различных клинических ситуациях большинство белорусских эндокринологов для лечения гипотиреоза предпочитали таблетки иным лекарственным формам LT4 и не ожидали каких-либо серьезных различий при переходе на препарат другого типа. Однако меньшая часть респондентов указали на возможность использования новых составов LT4 в ситуациях с предположительно сниженной абсорбцией или биодоступностью таблетированной формы LT4 (таблетки + «не ожидаю серьезных изменений с разными формами» vs «мягкие гелевые капсулы» + «жидкий раствор»; $p < 0,001$). Стойкие симптомы гипотиреоза на фоне заместительной терапии LT4 с достижением целевого уровня тиреотропного гормона преимущественно могут быть вызваны психосоциальными факторами, сопутствующими заболеваниями, нереалистичными ожиданиями пациента, синдромом хронической усталости, бременем хронического заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Методом выбора белорусских эндокринологов в лечении гипотиреоза является заместительная терапия LT4, но назначение комбинированной терапии LT4+LT3 может быть рассмотрено в отдельных клинических ситуациях. Как правило, эндокринологи не назначают LT4 пациентам с эутиреозом и не ожидают существенной разницы при применении других форм левотироксина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: левотироксин; лиотиронин; гипотиреоз; эутиреоз; анкетирование.

FEATURES OF THE USE OF SYNTHETIC ANALOGUES OF THYROID HORMONES: A 2020 THESIS* QUESTIONNAIRE SURVEY OF MEMBERS OF THE BELARUSIAN PUBLIC MEDICAL ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

© Alla P. Shepelkevich¹, Yuliya V. Dydyshka^{1,2*}, Elena V. Yurenya³, Veranika L. Lobashova², Attanasio Roberto⁴, Hegedüs Laszlo⁵, Nagy Endre⁶, Negro Roberto⁷, Papini Enrico⁸, Perros Petros⁹

* Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey (Лечение гипотиреоза в Европе специалистами: международное анкетирование).

¹Belarusian State Medical University, Department of Endocrinology, Minsk, Belarus

²Republic Center of Endocrinology and Medical Rehabilitation, Minsk, Belarus

³Minsk City Clinical Endocrinological Center, Minsk, Belarus

⁴IRCCS Orthopedic Institute Galeazzi, Endocrinology Service, Milan, Italy

⁵Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Denmark

⁶Division of Endocrinology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

⁷Division of Endocrinology, "V. Fazzi" Hospital, Lecce, Italy

⁸Department of Endocrinology and Metabolism, Ospedale Regina Apostolorum, Rome, Italy

⁹Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

BACKGROUND. The standard treatment for hypothyroidism is levothyroxine (LT4), which in the Republic of Belarus is available in tablet form whereas liothyronine (LT3) is not registered, but patients can purchase them on their own abroad.

AIM. This study aimed to investigate Belarusian endocrinologists' attitude of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients.

MATERIALS AND METHODS. An online survey was conducted, for which members of the Belarusian Medical Association of Endocrinology and Metabolism were invited by posting information in the group chat and by e-mail. The research period was from October 1 to December 26, 2020. 210 questionnaires were received, 146 of which were used.

RESULTS. The majority of participants, 145 (99.3%), indicated that they were using LT4 as the first-choice drug for the treatment hypothyroidism. Sixty-one (41.8%) doctors answered that LT3 + LT4 combination likely can be used in patients with long-term untreated hypothyroidism and 15 (10.3%) — in patients with persistent symptoms of hypothyroidism, despite biochemical euthyroidism on therapy LT4. Over half of the respondents 84 (57.5%) answered that thyroid hormone therapy was never indicated for euthyroid patients, but 50 (34.2%) would consider it for female infertility with high level of thyroid antibodies and 36 (24.7%) for simple goiter growing over time. In various conditions that could interfere with absorption of LT4, most responding Belarusian endocrinologists do not expect a significant difference with different formulations (tablets + "I do not expect major changes in different forms" vs. "soft gel capsules" + "liquid solution"; $p < 0.001$). Persistent symptoms of hypothyroidism on the background of LT4 replacement therapy with the achievement of the target TSH can mainly be caused by psychosocial factors, concomitant diseases, unrealistic patient expectations, chronic fatigue syndrome, and the burden of chronic disease.

CONCLUSION. The method of choice of Belarusian endocrinologists in the treatment of hypothyroidism is LT4 replacement therapy, but the appointment of LT4 + LT3 combination therapy can be considered in certain clinical situations. As a rule, endocrinologists do not prescribe LT4 in patients with euthyroidism and do not expect a significant difference when using other forms of levothyroxine.

KEYWORDS: levothyroxine; liothyronine; hypothyroidism; euthyroidism; survey.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипотиреоз является распространенным заболеванием, которое выявляется практически у 3% европейского населения [1]. Назначение синтетических аналогов гормонов щитовидной железы, в частности левотироксина (LT4) в таблетированной форме, является стандартной терапией гипотиреоза. В последние годы разработаны и в ряде стран внедрены в клиническую практику другие формы выпуска препаратов LT4, такие как мягкие гелевые капсулы и растворы. Данные лекарственные формы были изготовлены с целью преодоления проблемных аспектов существующего лечения, связанного с возможным снижением его эффективности при одновременном приеме таблеток с едой и напитками, с некоторыми типами лекарств или при наличии сопутствующих желудочно-кишечных состояний, таких как инфекция *Helicobacter pylori*, целиакия, бариатрическая хирургия и атрофический гастрит [2].

Наличие высокой распространенности коморбидности у пациентов с гипотиреозом оказывает значимое влияние на своевременное выявление, а также эффективность и безопасность лечения. Установлено, что на момент постановки диагноза «гипотиреоз» распространенность сопутствующих соматических заболеваний [3] и психиатрических расстройств выше, чем у эутиреоидных лиц контрольной группы [4]. Медико-социальные последствия

гипотиреоза ассоциированы с более высокой степенью утраты трудоспособности и выходом на инвалидность, снижением работоспособности и потерей в заработной плате [5], а также повышенной смертностью как от естественных, так и от внешних причин [6, 7]. Кроме того, получены убедительные данные о снижении качества жизни пациентов, несмотря на проводимое лечение LT4 [8].

Учитывая вышеизложенное, использование других форм LT4, таких как раствор или мягкие гелевые капсулы, демонстрирующие различную биодоступность, особенно при нарушении абсорбции, может представлять собой клинически значимую альтернативу [2, 9, 10]. В то же время мягкие гелевые капсулы и раствор обладают более высокой стоимостью по сравнению с таблетированной формой, поэтому рентабельность их назначения остается нерешенной [11].

В международных и национальных клинических рекомендациях по лечению заболеваний щитовидной железы отдается предпочтение LT4 в качестве стандартной заместительной терапии, в то время как взгляды на комбинированную (LT4+LT3 (лиотиронин)) терапию расходятся [12, 13]. В соответствии с рекомендациями Консенсуса 2021 г. по доказательному использованию комбинаций LT4+LT3 при лечении гипотиреоза основными аргументами в пользу назначения LT4+LT3 являются сохранение симптомов гипотиреоза и применение высоких доз LT4 у ряда пациентов [13].

Кроме того, в ряде исследований активно обсуждаются психологические аспекты, связанные с недовольством пациентов, получающих монотерапию LT4, что также рассматривается в качестве дополнительных факторов для возможности назначения комбинированной терапии LT4+LT3 или даже препаратов из высушенной ткани щитовидной железы (ВЩЖ) [14, 15]. В то же время назначение LT3 сопряжено с потенциальными рисками, связанными с высокой вариабельностью уровней трийодтиронина и тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне применения имеющихся комбинированных лекарственных средств, что требует создания пролонгированных форм LT3 [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение отношения белорусских эндокринологов к назначению синтетических аналогов гормонов щитовидной железы у пациентов с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Настоящее анкетирование проведено в Республике Беларусь и является частью продолжающегося международного исследования THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey, «Лечение гипотиреоза в Европе специалистами: международное анкетирование»).

Время исследования. Рассылка анкет проводилась трижды: первый раз 1 октября 2020 г. с последующими двумя напоминаниями. Анкетирование было завершено 26 декабря 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Для участия в анкетировании были приглашены члены БОМО «Эндокринология и метаболизм» (www.endocrinology.by) посредством размещения информации в групповом чате мессенджера Viber и по электронной почте в форматах Word и Excel. Заполненные анкеты были получены координаторами проекта по электронной почте. Для обработки результатов все сведения занесены в итоговую таблицу в формате Excel.

Критерии включения: для дальнейшего анализа были включены анкеты с полностью заполненным разделом А, что соответствовало рекомендациям научной группы международного исследования THESIS.

Способ формирования выборки

Выборка участников исследования была сформирована путем сплошного включения наблюдений, соответствовавших критериям включения.

Дизайн исследования

Было проведено одномоментное исследование методом анкетирования.

Анкета, используемая в исследовании, была разработана научной группой международного исследования THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey) для оценки отношения европейских врачей-эндокринологов к лечению гипоти-

реоза и возможности применения синтетических аналогов гормонов щитовидной железы у эутиреоидных лиц.

Методом обратного перевода вопросы анкеты были переведены на русский язык и адаптированы для белорусских специалистов. Анкета включала два блока вопросов. Раздел А: 8 вопросов о демографических данных; раздел В: 23 вопроса о лечении пациентов с гипотиреозом и эутиреозом. В конце анкеты также было предусмотрено место для комментариев (вопрос 24) (приложение 1). Процесс анкетирования занимал 5–10 мин для одного врача.

Методы

Для дальнейшего анализа были включены анкеты с полностью заполненным разделом А, согласно рекомендациям научной группы международного исследования THESIS.

Статистический анализ

Для ответов на все вопросы использованы методы описательной статистики. Только респонденты, ответившие на все вопросы о демографических данных, считались пригодными для статистического анализа. Во всех анализах респонденты, заявившие, что они не знали ответа на данный вопрос, были объединены в категорию ответов с респондентами, которые не дали ответа. Для сравнения распределения частот между категориальными переменными был использован χ^2 -критерий. Также χ^2 Пирсона использовался для проверки того, были ли переменные в демографических данных (раздел А) независимыми от результата в вопросах в разделе В. Если какая-либо переменная не была независимой от результата в любом вопросе в разделе В, выполнялся анализ логистической регрессии. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Все анализы проводились с использованием статистического программного обеспечения IBM SPSS версии 25 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Этическая экспертиза

Согласно заключению Комитета по этике Учреждения здравоохранения «Городской эндокринологический диспансер», исследование одобрено к проведению (г. Минск, Протокол №2 от 09.09.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики респондентов

В течение почти 3 мес проведения анкетирования было получено 210 анкет, 146 из которых были использованы для дальнейшего анализа. Все респонденты являлись членами БОМО «Эндокринология и метаболизм», кроме того, трое участников (2,1%) также были членами Европейской тиреоидной ассоциации.

Демографические данные участников анкетирования представлены в таблице 1.

Подавляющее большинство среди ответивших респондентов составляли женщины — 132 (90,4%) человека. Врачи-эндокринологи, принявшие участие в исследовании, лечили пациентов с патологией щитовидной железы еженедельно — 126 (86,3%) человек, 16 (11%) — ежедневно, и только 4 (2,7%) респондента редко работали с патологией щитовидной железы.

Таблица 1. Параметры респондентов из Беларуси, принявших участие в международном исследовании 2020 THESIS*

Параметр	n (%)
Пол	
Женский	132 (90,4)
Мужской	14 (9,6)
Возраст, лет	
20–30	13 (8,9)
31–40	45 (30,8)
41–50	48 (32,9)
51–60	26 (17,8)
61–70	13 (8,9)
70+	1 (0,7)
Годы медицинской практики	
0–10	37 (25,3)
11–20	35 (24,0)
21–30	46 (31,5)
31–40	22 (15,1)
40+	6 (4,1)
Специальность^a	
Эндокринология	146 (100,0)
Детская эндокринология	16 (11,0)
Место работы^a	
Университетская клиника	8 (5,5)
Государственная клиника	130 (89,0)
Частная клиника	8 (5,5)
Общеврачебная практика	7 (4,8)
Научный исследователь	4 (2,7)
Специализированная практика	6 (4,1)

Примечание:

n — количество участников;

a — сумма процентов превышает 100%, поскольку некоторые респонденты имели более одной специальности/занятости.

Как правило, среди участников анкетирования 116 (79,5%) респондентов оказывали медицинскую помощь более 100 пациентам с гипотиреозом ежегодно; 14 (9,6%) — 51–100 пациентам ежегодно, 11 (7,5%) — 10–50 пациентам в год, и только 5 (3,4%) врачей редко работали с гипотиреозом.

Лечение пациентов с гипотиреозом

Подавляющее количество участников исследования — 145 (99,3%) человек указали, что используют LT4 в качестве препарата первого выбора для терапии пациентов с гипотиреозом, однако 1 (0,7%) участник предпочитал комбинированную терапию LT4+LT3. Никто из врачей-эндокринологов не предлагал монотерапию ВЩЖ или LT3 в качестве первого выбора лечения (LT4 по сравнению с другими схемами терапии гипотиреоза; $p < 0,001$).

Использование разных лекарственных форм LT4

При составлении анкеты экспертами научной группы THESIS был сформирован блок вопросов (B5–B9), посвященный оценке использования различных форм выпуска LT4 в конкретных клинических ситуациях (табл. 2).

Результаты анкетирования показывают, что в различных клинических ситуациях большинство белорусских эндокринологов для лечения гипотиреоза предпочитали таблетки иным лекарственным формам LT4, таким как мягкие гелевые капсулы или жидкий раствор. Как правило, белорусские врачи не ожидали каких-либо серьезных различий при переходе с одного типа препарата на другой. Аналогичное отношение применимо к ситуациям с лекарственными взаимодействиями, непереносимостью различных продуктов, необъяснимо плохим контролем заболевания или стойкими его симптомами, несмотря на достижение целевых значений ТТГ.

В то же время меньшая часть ответивших членов БОМО «Эндокринология и метаболизм» указали на возможность использования новых составов LT4 в ситуациях с предположительно сниженной абсорбцией или биодоступностью таблетированной формы LT4 (таблетки + «не ожидаю серьезных изменений с разными формами» vs «мягкие гелевые капсулы» + «жидкий раствор»; $p < 0,001$). Результаты логистического регрессионного анализа не выявили различий предпочтений лекарственной формы LT4 по возрасту респондентов или длительности врачебной практики.

Мониторинг эффективности заместительной терапии гипотиреоза

Согласно полученным ответам, после начала применения LT4 36 (24,7%) эндокринологов повторно назначали контроль уровня ТТГ в сыворотке через 4–6 нед, и 109 (74,7%) делали это через 8 нед. Только 1 (0,7%) участник указал, что возможен повторный контроль ТТГ уже через 2 нед, также никто из респондентов не предлагал оценивать только клинические данные для эффективности лечения.

При переходе на другую лекарственную форму или на препарат другого производителя большинство респондентов повторно назначали контроль уровня ТТГ в сыворотке крови через 8 нед (89;61,0%), а 33 (22,6%) — через 4–6 нед. В случае неизменной дозировки LT4 19 (13,0%) участников указали на отсутствие необходимости мониторинга ТТГ при переходе с одного препарата на другой, в то время как 7 (4,8%) участников предлагали оценивать клиническое состояние пациента.

В вопросах, касающихся мониторинга эффективности терапии синтетическими аналогами тиреоидных гормонов, результаты не зависели от каких-либо анамнестических (пол, возраст, стаж медицинской практики или количество пациентов, пролеченных ежегодно) характеристик участников исследования.

Лечение эутиреоидных пациентов синтетическими аналогами гормонов щитовидной железы

Ряд вопросов анкетирования учитывал отношение врачей к назначению синтетических аналогов гормонов щитовидной железы у пациентов с эутиреозом в различных ситуациях. Большая половина (84; 57,5%) респондентов утверждали, что терапия тиреоидными гормонами

Таблица 2. Предпочтения респондентов из Беларуси, принявших участие в международном исследовании 2020 THESIS*, при выборе лекарственных форм левотироксина в различных клинических ситуациях

Факторы, влияющие на стабильность терапии	Я не ожидаю серьезных изменений с разными формами, n (%)	Таблетки/препарат другого производителя, n (%)	Мягкие гелевые капсулы, n (%)	Жидкий раствор, n (%)	Не уверен/нет ответа, n (%)
Какой препарат LT4, по вашему мнению, наименее подвержен переменному усвоению?	40 (27,4)	94 (64,4)	6 (4,1)	6 (4,1)	0 (0,0)
Какие из следующих форм препаратов LT4 вы бы прописали в случае впервые выявленного гипотиреоза, когда пациент сам сообщает о непереносимости различных продуктов, что повышает вероятность целиакии, мальабсорбции, непереносимости лактозы или непереносимости общих вспомогательных веществ?	31 (21,2)	81 (55,5)	21 (14,4)	21 (14,4)	0 (0,0)
Какие из следующих форм препаратов LT4 вы бы прописали пациенту, принимающему LT4, но у которого необъяснимо плохой лабораторный контроль гипотиреоза?	25 (17,1)	115 (78,8)	11 (7,5)	7 (4,8)	0 (0,0)
Какие из следующих препаратов LT4 вы бы прописали пациенту с плохим биохимическим контролем, который не может (из-за напряженного образа жизни) принимать LT4 натошак и отдельно от еды/питья?	49 (33,6)	66 (45,2)	14 (9,6)	17 (11,6)	0 (0,0)
Какой из следующих форм препаратов LT4 вы бы прописали пациенту, принимающему таблетки LT4, который имеет хороший лабораторный контроль гипотиреоза, но сохраняются клинические симптомы?	77 (52,7)	65 (44,5)	6 (4,1)	3 (2,1)	0 (0,0)

Примечание.

n — количество участников.

у таких пациентов не показана. В то же время 50 (34,2%) участников указали, что назначение LT4 может рассматриваться при женском бесплодии с высоким уровнем антител к ткани щитовидной железы, 36 (24,7%) участников отметили возможность гормональной терапии у пациентов с нетоксическим простым зобом, имеющим тенденцию к увеличению. В отдельных случаях респонденты рассматривали назначение синтетических аналогов гормонов щитовидной железы в качестве дополнительного лечения в различных клинических ситуациях, таких как устойчивая к лечению депрессия (12; 8,2%), не объяснимая усталостью (11; 7,5%), ожирение, устойчивое к изменению образа жизни (11; 7,5%) или тяжелая гиперхолестеринемия (12; 8,2%).

Комбинированная терапия LT4 и LT3

Почти половина респондентов (61; 41,8%) отметили возможность перехода на комбинированную терапию на короткий период у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом на монотерапии LT4, а 68 (46,6%) участников никогда бы не использовали комбинированную терапию из-за низкого уровня доказательности. Только 15 (10,3%) человек рекомендовали бы комбинацию LT4+LT3 пациентам с нормальным уровнем ТТГ в сыво-

ротке при сохранении симптомов гипотиреоза, в то время как 2 (1,4%) респондента могли бы использовать комбинированную заместительную терапию у пациентов с гипотиреозом и нормальным уровнем ТТГ в сыворотке при необъяснимом увеличении массы тела.

Результаты ответов на вопросы о комбинированной терапии не зависели от демографических параметров участников анкетирования.

Стойкие симптомы гипотиреоза у пациентов, получавших LT4

Трое (2,1%) членов БОМО «Эндокринология и метаболизм» указали, что 11–30% пациентов с гипотиреозом испытывают стойкие симптомы гипотиреоза, несмотря на наличие эутиреоза на фоне терапии LT4, в то время как 2 врача (1,4%) ответили, что более 30% таких пациентов имеют стойкие симптомы, а 17 (11,6%) респондентов не были уверены в ответе.

Согласно данным ответов большинства респондентов, доля таких пациентов составляла менее 5% (76, 52,1%) или 6–10% (48, 32,9%). Таким образом, по результатам ответов врачей, менее 10% пациентов с целевым уровнем ТТГ на заместительной терапии LT4 имеют неспецифические симптомы гипотиреоза (3,5% vs 85,5%, $p < 0,001$).

Таблица 3. Оценочные результаты возможных причин наличия симптомов гипотиреоза, несмотря на адекватную заместительную терапию, согласно ответам респондентов из Беларуси, принявших участие в международном исследовании 2020 THESIS*, n (%)

Возможная причина наличия симптомов гипотиреоза	Категорически не согласен	Не согласен	Нейтрален	Согласен	Полностью согласен
Неспособность левотироксина восстановить нормальную физиологию	34 (23,3)	94 (64,4)	9 (6,1)	8 (5,5)	1 (0,7)
Психосоциальные факторы	4 (2,7)	8 (5,5)	13 (8,9)	95 (65,1)	26 (17,8)
Сопутствующие заболевания	3 (2,1)	4 (2,7)	11 (7,6)	110 (75,3)	18 (12,3)
Синдром хронической усталости	3 (2,1)	5 (3,4)	23 (15,8)	98 (67,1)	17 (11,6)
Нереалистичные ожидания пациента	8 (5,5)	15 (10,3)	35 (24,0)	69 (47,2)	19 (13,0)
Наличие аутоиммунного воспаления	14 (9,6)	54 (37,0)	51 (34,9)	23 (15,8)	4 (2,7)
В результате хронических заболеваний	3 (2,1)	4 (2,7)	18 (12,3)	110 (75,4)	11 (7,5)
В результате необходимости принимать лекарства	7 (4,8)	50 (34,2)	53 (36,3)	35 (24,0)	1 (0,7)

Треть респондентов 50 (34,2%) указали на уменьшение количества таких случаев, и 51 (34,9%) участник не отмечал никаких изменений в тенденции к сохранению симптомов гипотиреоза на фоне адекватной терапии LT4; в то же время 17 (11,6%) респондентов ответили, что число пациентов увеличилось за последние 5 лет, а остальные (28; 19,2%) не уверены в ответе на данный вопрос. Результаты указанных ответов не зависели от каких-либо демографических переменных респондентов.

Учитывая сохранение неспецифических клинических симптомов гипотиреоза у ряда пациентов, несмотря на адекватную заместительную терапию, белорусским эндокринологом было предложено прокомментировать восемь возможных причин такой ситуации (табл. 3).

Таким образом, стойкие симптомы гипотиреоза на фоне заместительной терапии LT4 с достижением целевого ТТГ могут быть вызваны психосоциальными факторами, сопутствующими заболеваниями, нереалистичными ожиданиями пациента, синдромом хронической усталости, аутоиммунным воспалением, бременем хронического заболевания или необходимости приема лекарств. Лишь немногие респонденты указали, что сохранение симптомов может быть связано с неспособностью LT4 восстановить нормальную физиологию.

Добавки селена и йода

94 (64,4%) белорусских эндокринолога ответили, что добавки с селеном или йодом могут быть использованы по желанию пациента, а 18 (12,3%) указали, что такие добавки никогда не должны использоваться. 28 респондентов (19,2%) ответили, что селен или йод можно использовать у пациентов с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом. 26 (17,8%) участников анкетирования

рекомендовали дополнительный прием йода или селена пациентам с субклиническим гипотиреозом. Данные ответов не были статистически связаны с демографическими параметрами респондентов.

Собственный опыт гипотиреоза у врачей-эндокринологов

У 18 (12,3%) участников БОМО «Эндокринология и метаболизм», заполнивших анкету, диагностирован гипотиреоз; 4 (22,0%) из числа врачей с гипотиреозом испытывали чрезмерную усталость, в то же время они не рассматривали для себя применение комбинированной терапии с использованием LT4+LT3.

Среди 120 (86,3%) респондентов, отрицавших у себя наличие гипотиреоза, 81 (64,3%) человек не рассматривал для себя комбинированную терапию либо ВЩЖ в случае диагностирования гипотиреоза. Только 8 (6,3%) участников могли бы выбрать возможность комбинированной терапии, а 43 (29,4%) врача не ответили на этот вопрос.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Участие в международном анкетировании 2020 THESIS* было первым в своем роде исследованием для белорусских врачей и позволило получить уникальные данные, отражающие реальную клиническую ситуацию.

Сопоставление с другими публикациями

Наши результаты согласуются с результатами аналогичных исследований итальянских коллег. Так, R. Negro и соавт. также оценивали приверженность врачей

рекомендациям по лечению левотироксином [16]. Среди включенных в исследование 1000 врачей соответствие североамериканским (Американский колледж клинических эндокринологов, Американская тиреоидная ассоциация) и европейским (Европейская тиреоидная ассоциация) рекомендациям по ведению пациентов с гипотиреозом было зарегистрировано у 77,1 и 71,7% пациентов, а при исключении вопроса об оптимальной дозировке левотироксина — в 86,7 и 88,6% случаев [16].

В другом итальянском исследовании изучались выбор и назначение различных форм препаратов гормонов щитовидной железы эндокринологами у пациентов с эутиреозом и гипотиреозом [17]. В данном опросе приняли участие 39,3% всех итальянских эндокринологов, и 98,7% участников указали LT4 в качестве первого выбора для лечения гипотиреоза. Однако 43,2% предложили бы комбинированную терапию (LT4+LT3) пациентам с нормальным ТТГ, но стойкими симптомами. При одновременном применении нескольких препаратов, плохом биохимическом контроле гипотиреоза или плохой приверженности к лечению 81,8% эндокринологов предпочтением отдали бы жидкой форме LT4 [17].

В системном обзоре 2015 г. E. Kraut. и соавт. были проанализированы регламентирующие руководства по заболеваниям щитовидной железы различных регионов: 6 из Северной Америки, 3 из Южной Америки и 4 из Европы [12]. Во всех документах левотироксин назван единственным рекомендованным вариантом терапии гипотиреоза. В то же время в рекомендациях Европейской тиреоидологической ассоциации экспертами прокомментирована возможность использования комбинированной терапии для краткосрочного назначения или варианта терапии у пациентов с неадекватным ответом на лечение левотироксином [12, 18].

В исследовании S.J. Peterson и соавт. основную группу составили 469 пациентов, получавших LT4, клинико-лабораторные данные которых сравнили с соответствующими параметрами 9512 здоровых лиц, составивших группу контроля. Было установлено, что заместительная терапия LT4 связана с повышением на 15% уровня свободного тироксина и снижением на 15% уровня свободного трийодтиронина независимо от оптимального ТТГ [19]. Данная тенденция может быть одной из возможных причин неудовлетворенности пациентов лечением гипотиреоза LT4 [15]. С другой стороны, существуют результаты исследований, отражающие отсутствие значительного клинического эффекта при лечении субклинического гипотиреоза LT4, что может быть одной из причин недостаточной приверженности пациентов к заместительной терапии [20]. Указанные данные определяют сохранение интереса врачей к альтернативным схемам терапии сниженной функции щитовидной железы.

В настоящее время активно обсуждается проблема тканевого гипотиреоза (синдром «эутиреоидной патологии»), при котором нарушается периферическое дейодирование тироксина в трийодтиронин. Данное патологическое состояние связано с нарушением работы 5'-дейодиназы 1-го типа, катализирующей периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин, и 5'-дейодиназы 2-го типа. Нарушение может быть обусловлено генетически детерминированным дефектом. Существуют также результаты исследований об изменении актив-

ности дейодиназ на фоне заместительной терапии LT4. Эксперты указывают, что при нарушении метаболизма тироксина целесообразно использование комбинированной терапии [13].

Одним из направлений научных исследований является изучение использования LT4 в виде мягких гелевых капсул или жидкого препарата [10]. Новые формы, особенно в растворимом виде, могут иметь объективные преимущества в ряде клинических ситуаций, таких как заместительная терапия у детей с сопутствующей ахлоргидрией, прием нескольких лекарственных средств, парентеральное питание или состояние после бариатрической хирургии [10]. В настоящее время получены данные, что альтернативные формы LT4 могут оказывать определенное положительное влияние на качество жизни и улучшение самочувствия у пациентов со стойкими симптомами на фоне традиционного лечения таблетками [10]. Данные доводы могут быть причиной различий в поведении врачей при назначении ими различных форм выпуска препарата.

Клиническая значимость результатов

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, белорусским клиническим протоколам, европейским регламентирующим документам, лечение гипотиреоза включает назначение монотерапии левотироксином натрия при значении ТТГ более 10 мЕд/л [12, 21, 22]. В случае субклинического гипотиреоза приоритетной для лечения группой являются беременные женщины, а возможность применения левотироксина в иных клинических ситуациях рассматривается индивидуально [18]. Отсутствие однозначной терапевтической стратегии у пациентов не с манифестным гипотиреозом обуславливает интерес данной проблеме. С учетом активно обсуждаемого в литературе, но не имеющего достаточно заслуживающих доверия научных данных в пользу существования так называемого «синдрома Уилсона» («на тироксине, но все равно плохо»), одной из задач настоящего исследования была оценка отношения врачей к данному феномену [13].

Результаты исследования показали, что левотироксин является основным препаратом, применяемым для лечения гипотиреоза в Республике Беларусь. В то же время комбинированные формы синтетических аналогов гормонов щитовидной железы и высушенный экстракт также рассматривались врачами для коррекции коморбидной патологии, а также сохраняющихся симптомов гипотиреоза, несмотря на оптимальное лечение LT4. Среди респондентов с гипотиреозом в личном анамнезе почти четверть сообщили о наличии у них слабости/утомляемости, но никто не отметил попыток применения комбинированной терапии LT3+LT4 или препаратов из ВЩЖ.

Ограничения исследования

Количество респондентов в настоящем анкетировании было относительно ограниченным и не позволяло сравнивать практику эндокринологов с практикой врачей других специальностей. Полученные результаты могли быть обусловлены недостаточным клиническим опытом применения комбинированной терапии LT3+LT4 или препаратов из ВЩЖ, а также неоднозначными результатами зарубежных клинических исследований.

Ограничением исследования также является недоступность комбинированных препаратов тиреоидных гормонов, также как и других форм тироксина. Поскольку такие препараты не зарегистрированы в стране, то возможность их использования врачами ограничена этим обстоятельством.

Направления дальнейших исследований

Таким образом, несмотря на широкую распространенность гипотиреоза и длительную историю применения таблетированных форм левотироксина, эффективность адекватной заместительной терапии гипотиреоза актуальна до настоящего дня. Существующие комбинированные препараты имеют нефизиологическое соотношение левотироксина натрия и лиотиронина. Перспективно создание комбинированных препаратов гормонов щитовидной железы пролонгированного действия в физиологическом соотношении LT4/LT3, внедрение новых лекарственных форм с соблюдением принципов персонализированной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов анкетирования белорусских эндокринологов, членов БОМО «Эндокринология и метаболизм», указывает на то, что методом выбора в лечении пациентов с гипотиреозом является заместительная терапия LT4. Назначение комбинированной терапии LT4+LT3 эндокринологи могут рассмотреть у пациентов с длительно не леченным гипотиреозом и у лиц со стойкими симптомами гипотиреоза, несмотря на наличие целевого значения ТТГ на фоне терапии LT4. В целом респонденты не назначают лечение LT4 пациентам с эутиреозом, однако в случае женско-

го бесплодия с высоким уровнем тиреоидных антител высказывают возможность индивидуального назначения LT4. В различных условиях, которые могут препятствовать абсорбции LT4, белорусские эндокринологи предпочитают таблетированные формы LT4 и не ожидают существенной разницы при применении других форм лекарственного средства (мягкие гелевые капсулы, раствор).

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. Алла Шепелькевич являлась координатором международного исследования 2020 THESIS в Республике Беларусь, контролировала все этапы анкетирования, редактировала текст рукописи. Юлия Дыдышко отвечала за анализ данных, написание текста статьи. Елена Юрения являлась координатором международного исследования 2020 THESIS в республике Беларусь. Вероника Лобашова участвовала в статистической обработке данных. Атанасио Роберто, Хегедюс Ласло, Надь Эндре, Негро Роберто, Папини Энрико, Перрос Петрос составляют научную группу международного исследования THESIS, курировавшую проведение настоящего исследования. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность всем членам Белорусского общественного медицинского объединения «Эндокринология и метаболизм», принявшим участие в организации и проведении настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-931. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(5):647-655. doi: <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1227782>
- Thvilum M, Brandt F, Almind D, et al. Type and Extent of Somatic Morbidity before and after the Diagnosis of Hypothyroidism. A Nationwide Register Study. *PLoS One.* 2013;8(9):1-6. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075789>
- Thvilum M, Brandt F, Almind D, et al. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: A nationwide register study. *Thyroid.* 2014;24(5):802-808. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0555>
- Thvilum M, Brandt F, Brix TH, et al. Hypothyroidism is a predictor of disability pension and loss of labor market income: A danish register-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3129-3135. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1407>
- Thvilum M, Brandt F, Almind D, et al. Excess mortality in patients diagnosed with hypothyroidism: A nationwide cohort study of singletons and twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1069-1075. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3375>
- Heiberg Brix T, Ferlov-Schwensen C, Thvilum M, et al. Death by unnatural causes, mainly suicide, is increased in patients with Hashimoto's thyroiditis. A nationwide Danish register study. *Endocrine.* 2019;65(3):616-622. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01946-5>
- Winther KH, Cramon P, Watt T, et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156925. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156925>
- Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, et al. Different Formulations of Levothyroxine for Treating Hypothyroidism: A Real-Life Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4524759>
- Virili C, Trimboli P, Romanelli F, et al. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine.* 2016;54:3-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1035-1>
- Nagy EV, Perros P, Papini E, et al. New Formulations of Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism: Trick or Treat? *Thyroid.* 2021;31(2):193-201. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0515>
- Kraut E, Farahani P. A systematic review of clinical practice guidelines' recommendations on levothyroxine therapy alone versus combination therapy (LT4 plus LT3) for hypothyroidism. *Clin Invest Med.* 2015;38(6):E305-313. doi: <https://doi.org/10.25011/cim.v38i6.26194>
- Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document *Thyroid.* 2021;31(2):156-182. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0720>
- Michaelsson LF, Medici BB, la Cour JL, et al. Treating Hypothyroidism with Thyroxine/Triiodothyronine Combination Therapy in Denmark: Following Guidelines of Following Trends? *Eur Thyroid J.* 2015;4:174-180. doi: <https://doi.org/10.1159/000437262>
- Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, et al. An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28(6):707-721. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0681>

16. Vezzani S, Giannetta E, Altieri B, et al. An Italian survey of compliance with major guidelines for L-thyroxine of primary hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2018;24(5):419-428. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2017-0159>
17. Negro R, Attanasio R, Nagy EV, et al. Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients; the 2019 Italian Survey. *Eur Thyroid J.* 2020;9(1):25-31. doi: <https://doi.org/10.1159/000502057>
18. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-228. doi: <https://doi.org/10.1159/000356507>
19. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With «Euthyroidism» in Levothyroxine Monotherapy? [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1406]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4964-4973. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2660>
20. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(13):1349-1359. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770>
21. Клинические рекомендации «Гипотиреоз» Российской ассоциации эндокринологов / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М; 2021. 34 с. [Klinicheskie rekomendatsii «Gipotireoz» Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Ed. by Il. Dedov, GA. Mel'nichenko. Moscow, 2021. 34 p. (In Russ.)].
22. Клинический протокол по эндокринологии. Проект. «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)». [Klinicheskii protokol po endokrinologii. Proekt. «Diagnostika i lechenie patsientov s zabolavaniyami shchitovidnoi zhelezy (vzrosloe naselenie)». (In Russ.)]. Доступно по: <https://makaenka17med.by/respublikanskij-tsentr-endokrinologii/informatsiya-dlya-spetsialistov-endokrinologicheskoy-sluzhby/klinicheskie-protokoly-po-endokrinologii-vzrosloe-naselenie>. Ссылка активна на: 01.10.2021.

Рукопись получена: 10.10.2021. Одобрена к публикации: 06.12.2021. Опубликовано online: 28.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дыдышко Юлия Васильевна**, к.м.н. [Yuliya V. Dydyshka, MD, PhD]; адрес: Республика Беларусь, 220052, Минск, ул. Гурского, д. 33, кв. 21 [address: 33-21 Gursky street, 220052 Minsk, Belarus]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5063-7005>; SPIN-код: 6271-1673; e-mail: yuliadydyshko@mail.ru

Шепелькевич Алла Петровна, д.м.н., профессор [Alla P. Shepelkevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8213-2968>; SPIN-код: 4870-7251; e-mail: alla.shepelkevich@mail.ru

Юрени Елена Васильевна [Elena V. Yurenya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-3794>; e-mail: yureniaalena@gmail.com

Лобашова Вероника Львовна, к.м.н. [Veranika L. Labashova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3146-8154>; SPIN-код: 7076-4910; e-mail: slavjanochk@yahoo.com

Аттанасио Роберто [Roberto Attanasio, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1417-287X>; e-mail: robertoatta@gmail.com

Хегедюс Ласло, д.м.н., профессор [Laszlo Hegedüs, MD, DMSc, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9691-7619>; e-mail: laszlo.hegedus@rsyd.dk

Надь Эндре, к.м.н. [Endre V. Nagy, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9286-6471>; e-mail: nagyendre@hotmail.com

Негро Роберто [Roberto Negro, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9282-4530>; e-mail: dr.negro@libero.it

Папини Энрико [Enrico Papini, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4790-2733>; e-mail: papinie@gmail.com

Перрос Петрос, д.м.н., доцент [Petros Perros, BSc, MBBS, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8213-2968>; e-mail: petros.perros@newcastle.ac.uk

ЦИТИРОВАТЬ

Шепелькевич А.П., Дыдышко Ю.В., Юрени Е.В., Лобашова В.Л., Аттанасио Р., Хегедюс Л., Надь Э., Негро Р., Папини Э., Перрос П. Особенности применения синтетических аналогов гормонов щитовидной железы: результаты международного исследования 2020 THESIS* среди членов Белорусского общественного медицинского объединения «Эндокринология и метаболизм» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 18-26. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12828>

FOR CITATION

Shepelkevich AP, Dydyshka YV, Yurenya EV, Lobashova VL, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy E, Negro R, Papini E, Perros P. Features of the use of synthetic analogues of thyroid hormones: a 2020 THESIS* questionnaire survey of members of the Belarusian Public Medical Association of Endocrinology and Metabolism. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):18-26. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12828>

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

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

ОБОСНОВАНИЕ. Для комплексной оценки эффекта хирургического лечения у больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), а также для мониторинга состояния больных после операции представляется актуальным проведение оценки качества жизни и симптомов у пациентов до и после операции.

ЦЕЛЬ. Цель данного исследования заключалась в изучении особенностей изменения качества жизни и симптомов у больных с разными формами ПГПТ после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках проспективного наблюдательного исследования пациенты заполняли общий и специальный опросники для оценки качества жизни и оценивали наличие и выраженность симптомов ПГПТ до операции, через 3 и 12 мес после паратиреоидэктомии (ПТЭ). Статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Вилкоксона, метода обобщенных оценочных уравнений (generalized estimating equations, GEE), корреляционного анализа, критерия χ^2 и критерия Мак-Немара.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 72 пациента (средний возраст 52 года, 97,2% — женщины) с манифестной (68,1%) и малосимптомной (31,9%) формами заболевания. До проведения ПТЭ у пациентов с ПГПТ показано выраженное нарушение ролевого функционирования, физического и социального функционирования, а также жизнеспособности. У половины пациентов выявлены такие существенно выраженные симптомы, как слабость, усталость, когнитивные нарушения, перемены в настроении, а также суставные и костные боли; продемонстрирована связь между испытываемыми симптомами и степенью нарушения качества жизни до операции. Через 3 мес после ПТЭ у больных ПГПТ показано улучшение как по физическому, так и психологическому компонентам качества жизни. Положительные изменения качества жизни установились как при манифестной, так и малосимптомной форме заболевания; они сохранялись в течение 12 мес после операции. Также в течение 12 мес после ПТЭ отмечено существенное уменьшение таких актуальных для ПГПТ симптомов, как слабость, усталость, забывчивость и перемены в настроении. Успешное хирургическое лечение с нормализацией уровня паратиреоидного обмена способствует улучшению качества жизни больных ПГПТ, независимо от формы заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты демонстрируют положительный эффект хирургического лечения с точки зрения пациента и подтверждают целесообразность оценки качества жизни как на этапе принятия решения при выборе хирургической тактики, так и в составе комплексной оценки эффективности терапии при определении степени восстановления разных аспектов функционирования у пациентов после операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; качество жизни; симптомы; опросник оценки качества жизни.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AFTER SURGERY

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

Saint Petersburg State University Hospital, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: For a comprehensive assessment of the effect of surgery in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT), as well as for monitoring the condition of patients after treatment, it sounds reasonable to evaluate quality of life (QoL) and symptoms in PHPT patients before and after surgery.

AIM: The aim of this study was to assess changes in the QoL and symptoms in patients with PHPT after surgery.

MATERIALS AND METHODS: During prospective observational study, patients filled out QoL questionnaires and evaluated the presence and severity of their symptoms prior to parathyroidectomy (PTE) and 3, 12 months after surgery. Statistical analysis included the following methods: Student's t-test or Wilcoxon's non-parametric test, the generalized estimating equations (GEE), correlation analysis, χ^2 and McNemar tests.

RESULTS: The study included 72 patients (mean age 52 years, 97.2% female) with symptomatic (68.1%) and asymptomatic (31.9%) PHPT. Before surgery patients with PHPT exhibited significantly decreased role functioning, physical and social well-being, and vitality. Half of PHPT patients experienced moderate-to-severe symptoms such as weakness, fatigue, loss of concentration, mood changes, as well as joint and bone pain; the association between symptoms experienced and the extent of QoL impairment before surgery was shown. Three months after PTE improvement in both physical and psychological components of QoL was shown. Positive QoL changes were demonstrated in patients with both symptomatic and asymptomatic PHPT and they preserved for 12 months after surgery. Also within 12 months after PTE significant decrease in PHPT-associated symptoms such as weakness, fatigue, loss of concentration and mood changes was found.



CONCLUSION: The results obtained demonstrate efficacy of PTE from the patient's perspective and confirm the value of QoL assessment in PHPT patients in management of this patients' population both for decision making and for evaluation of benefits of surgery and the degree of recovery of patients at long term follow-up.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; parathyroidectomy; quality of life; symptoms; quality of life questionnaire.*

ОБОСНОВАНИЕ

Хирургическое лечение в настоящее время является основным методом лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Паратиреоидэктомия (ПТЭ) показана всем пациентам с симптомной (манифестной) формой заболевания и при малосимптомной (синоним: мягкой) форме пациентам моложе 50 лет, а также при высоком уровне кальция крови с угрозой развития гиперкальциемического криза и выраженной гиперкальциурией [1, 2]. Кроме того, хирургическое лечение может быть рекомендовано в случае бессимптомного ПГПТ и отсутствия показаний к ПТЭ при желании самого пациента, при этом необходима оценка соотношения риска/пользы от операции [1, 2]. Преимущества оперативного лечения заключаются в нормализации уровня кальция и устранении ассоциированных с гиперкальциемией симптомов, значимом улучшении состояния костной ткани и почек, а также улучшении со стороны сердечно-сосудистой системы и когнитивных функций у абсолютного большинства прооперированных пациентов [1]. Принимая во внимание значительное число пациентов с бессимптомным течением ПГПТ и отсутствием типичных клинических проявлений заболевания, но при этом с наличием нейрокогнитивных симптомов, остается актуальным вопрос о целесообразности хирургического вмешательства в таких случаях [3]. В ряде исследований подтверждено уменьшение нейрокогнитивных симптомов после ПТЭ, в связи с чем нейропсихологическое тестирование может быть рекомендовано в качестве одного из компонентов обследования пациентов с ПГПТ для определения показаний к хирургическому лечению с целью предотвращения дальнейшего ухудшения когнитивных функций [4].

Опубликованные данные демонстрируют положительную динамику показателей качества жизни у больных ПГПТ в разные сроки после хирургического лечения [5–13]. Для оценки качества жизни в данных работах авторы использовали как общие опросники качества жизни (SF-36, EQ-5D, 15-D), так и специальные опросники для больных ПГПТ (RHPQoL, PAS). Перечень наиболее актуальных задач, решаемых в ходе данных исследований, включает, помимо анализа степени восстановления разных аспектов функционирования после операции, изучение закономерностей изменения качества жизни в разные сроки после хирургического лечения, в том числе у пациентов с малосимптомным течением болезни и с манифестной формой ПГПТ, а также с разной степенью гиперкальциемии [11, 13, 14]. Отдельные исследования проведены по определению предикторов улучшения качества жизни у больных после операции [10–12]. Обращают внимание результаты рандомизированных исследований, свидетельствующие об улучшении качества жизни пациентов с бессимптомным ПГПТ после хирургического лечения [1, 5, 6]. Среди отечественных работ данных по изучению качества жизни после ПТЭ у больных ПГПТ в настоящее время крайне мало. В недавно опубликованной работе отечественных авторов, направленной на выбор оптимального хирургического доступа

при выполнении ПТЭ у больных ПГПТ, сопровождающегося выраженной положительной динамикой качества жизни у больных после операции, авторы подчеркивают важное практическое значение необходимости использования специальных инструментов оценки качества жизни при ведении больных ПГПТ до и после операции для совершенствования отечественной системы медицинской помощи данной категории пациентов [15]. Особо отметим, что использование информации, полученной напрямую от пациента, при анализе клинических проявлений заболевания и оценке динамики симптомов в процессе лечения способствует реализации пациент-ориентированного подхода при ведении больных ПГПТ [16].

Для оценки изменений различных аспектов функционирования пациентов после медицинских вмешательств информативным является совместное использование общего и специального опросников качества жизни в дополнение с оценкой актуальных симптомов [16]. В настоящее время при ПГПТ предложены к применению специальный опросник оценки качества жизни при ПГПТ — RHPQoL [17] и специальный опросник оценки симптомов при ПГПТ — PAS [18]. Оба инструмента апробированы в популяции больных ПГПТ и рекомендованы их авторами к использованию в научных исследованиях и рутинной клинической практике [14, 17, 18]. Разработка и апробация русскоязычных версий данных опросников в группе больных ПГПТ проведены в Клинике Высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ [19]. Таким образом, оценка качества жизни и нейропсихологических симптомов до и после хирургического лечения при ПГПТ могут быть рекомендованы для комплексной оценки эффекта терапии, а также мониторинга состояния больного после операции, в том числе в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей изменения качества жизни и симптомов у пациентов с разными формами ПГПТ до и после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место и время проведения. Исследование проводили в период с сентября 2019 г. по февраль 2021 г. на базе отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург.

Методы

В одноцентровое наблюдательное проспективное 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. Пациенты проходили лечение в отделении эндокринологии и эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ. Перед началом исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании от каждого пациента. К критериям исключения относили наличие сопутствующих заболеваний, симптомы которых, по мнению врача, преобладали над симптомами основного заболевания, а также наличие у пациентов выраженных ментальных нарушений, препятствующих заполнению опросников. Обязательным критерием включения являлось достижение нормокальциемии и нормализация уровня паратгормона в послеоперационный период.

Все пациенты были прооперированы в период с сентября 2019 г. по февраль 2021 г. Клинико-лабораторное обследование у всех пациентов до операции включало определение уровня ионизированного кальция, фосфора и паратгормона (ПТГ) сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации, клиренса креатинина, суточной экскреции кальция и фосфора с мочой, ЭКГ, клинический анализ крови и общий анализ мочи и DEXA- или компьютерную остеоденситометрию. Также исследовался уровень ионизированного кальция, паратгормона через 1–4 ч после операции и затем ежедневно уровень кальция и креатинина, а также паратгормона — по показаниям. Всем пациентам проводилось гистологическое исследование операционного материала с целью морфологической верификации диагноза. При выписке из стационара после проведенной ПТЭ пациентам были даны рекомендации по приему препаратов кальция и активных форм витамина D под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Для оценки качества жизни использовали общий опросник RAND SF-36 и специальный опросник для больных ПГПТ — RHPQoL, для оценки встречаемости и выраженности симптомов у больных ПГПТ — отдельные вопросы из специального опросника симптомов PAS. Пациенты заполняли опросники трижды — при поступлении в отделение эндокринологии и эндокринной хирургии до операции, через 3 и 12 мес после операции. На динамических точках пациенты заполняли опросники дистанционно в форме электронных анкет на основе интернет-ресурса.

RHPQoL (Primary Hypoparathyroidism Quality of Life questionnaire) — специальный опросник оценки качества жизни при ПГПТ [14, 17]. Он содержит 16 вопросов, первые 9 вопросов касаются физического функционирования больного, остальные 7 — эмоционального функционирования. Образец русской версии опросника представлен в Приложении 1. 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 была всегда, 1 балл — очень часто, 2 — время от времени, 3 — очень редко, 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 показатель, тем лучше качество жизни. Формула для расчета суммарного показателя по опроснику RHPQoL представлена ниже.

СП = номинальное количество баллов
по 16 вопросам/64 × 100.

Таким же способом рассчитывается физический компонент (ФК) качества жизни (стандартизированная сумма баллов по 9 вопросам опросника) и психический компонент (ПК) качества жизни (стандартизированная сумма баллов по 7 вопросам опросника) [14, 17].

ФК = номинальное количество баллов
по 9 вопросам/36 × 100.

ПК = номинальное количество баллов
по 7 вопросам/28 × 100.

На основании суммарного показателя по опроснику RHPQoL можно определить клинически значимое улучшение качества жизни больных в процессе лечения, которое соответствует увеличению суммарного показателя на 9 и более баллов по сравнению с его исходным значением [14].

RAND SF-36 — широко распространенный общий опросник оценки качества жизни, используемый у здоровых людей и у пациентов с хроническими заболеваниями [20]. Инструмент предназначен для респондентов от 14 лет и состоит из 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: *физическое функционирование (ФФ)*, *ролевое физическое функционирование (РФФ)*, *боль (Б)*, *общее здоровье (ОЗ)*, *жизнеспособность (Ж)*, *социальное функционирование (СФ)*, *ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ)*, *психическое здоровье (ПЗ)*. Число вопросов в каждой из шкал опросника варьирует от 2 до 10, на каждый вопрос предлагаются различные варианты ответов. После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы качества жизни) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Опросник PAS — опросник для скрининга и мониторинга наиболее часто встречающихся у больных ПГПТ симптомов для применения в клинической практике [18]. Он включает 13 пунктов для оценки наиболее распространенных симптомов при гиперпаратиреозе: усталость, жажда, перемены в настроении, боль в суставах, постоянная раздражительность, плохое настроение/депрессия, слабость, кожный зуд, забывчивость, головная боль, боль в животе, боль в костях, проблемы при вставании из положения сидя. Симптомы количественно оцениваются по шкале от 0 до 100, «0» обозначает полное отсутствие симптома, «100» — максимальную выраженность симптома, которую можно себе представить. Значение в диапазоне от 40 до 100 баллов рассматривают как значительно выраженный симптом. В исследовании оценивали все 13 симптомов опросника PAS согласно их выраженности от 0 до 100 баллов. Расчет единого показателя выраженности симптомов, предусмотренный в опроснике PAS, не проводили. Для сравнения качества жизни пациентов до операции с условно здоровыми лицами была сформирована группа респондентов из базы популяционного исследования качества жизни на основании опросника RAND SF-36, которая была сопоставима с группой пациентов по полу и возрасту (n=72).

Статистический анализ. Данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического значения, стандартного отклонения, диапазона, квартилей и процентных долей. При выборе критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывались

на характере распределения данных, оцененном с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При сравнении 2 групп пользовались критерием сравнения для двух несвязанных выборок — *t*-критерием Стьюдента или непараметрическим критерием Вилкоксона. При изучении показателей в динамике использовали метод «обобщенные оценочные уравнения» (generalized estimating equations, GEE). В группах больных с разными формами ПГПТ также оценивали клинически значимые изменения показателей качества жизни в динамике на основании расчета величины эффекта для повторных измерений (effect size for repeated measures, ES). Выделяли следующие градации величины эффекта: малый — $0,2 \leq ES < 0,5$; средний — $0,5 \leq ES < 0,8$; большой эффект — $ES \geq 0,8$. Для оценки связи между показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена. Корреляционную связь рассматривали как очень слабую при $r < 0,3$, слабую — при $r = 0,3 - 0,5$, среднюю — при $r = 0,5 - 0,7$, высокую — при $r = 0,7 - 0,9$, очень высокую — при $r > 0,9$. Сравнение пропорций в разных группах больных проводили с помощью критерия χ^2 , в динамике у одних и тех же пациентов — с помощью критерия Мак-Немара.

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 MedCalc.

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).

Таблица 1. Характеристика выборки

Показатели	Значение
Общее количество больных, n (%)	72 (100%)
Возраст , среднее значение (стандартное отклонение), лет	51,8 (10,4)
Женщины , n (%)	70 (97,2)
Мужчины , n (%)	2 (2,8)
ECOG* , n (%)	
0	23 (31,9)
1	48 (66,7)
2	1 (1,4)
Форма заболевания , n (%)	
Малосимптомная	23 (31,9)
Манифестная	49 (68,1)
Гиперкальциемия , n (%)	
Легкая (Са ионизированный до 1,49 ммоль/л)	47 (65,3)
Умеренная (Са ионизированный 1,5–1,79 ммоль/л)	22 (30,5)
Тяжелая (Са ионизированный выше 1,8 ммоль/л)	3 (4,2)
Артериальная гипертензия , n (%)	40 (55,6)
Хроническая сердечная недостаточность , n (%)	14 (19,4)
Сопутствующие заболевания** , n (%)	49 (68,1)

Примечания: *ECOG — общесоматический статус; **среди сопутствующих заболеваний — патология желудочно-кишечного тракта, $n=23$ (хронический гастрит, хронический гастроудоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, холецистит, желчнокаменная болезнь); эндокринная патология, $n=14$ (карцинома щитовидной железы, аденома гипофиза, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, многоузловой нетоксический зоб, медикаментозный эутиреоз, ожирение); почечная патология, $n=8$; патология суставов, $n=3$; заболевания дыхательной системы, хроническая обструктивная болезнь легких, $n=2$; заболевания сердечно-сосудистой системы с сердечной недостаточностью не выше 2 функционального класса (NYHA), $n=14$, хронический вирусный гепатит С с минимальной активностью, $n=1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 72 пациента с ПГПТ, средний возраст больных ($\pm$ стандартное отклонение среднего значения) — $51,8 \pm 10,4$ года, 97,2% составили женщины. В табл. 1 представлена общая характеристика выборки пациентов.

Длительность заболевания (от постановки диагноза до начала исследования) составила в среднем 12 ± 16 мес (медиана — 7 мес). У более половины пациентов имелась манифестная форма ПГПТ (68,1%). Умеренная или тяжелая гиперкальциемия выявлена у 34,7% больных. До операции среднее значение ионизированного кальция составило $1,5 \pm 0,15$ ммоль/л (норма 1,1–1,31), среднее значение ПТГ — $102,1 \pm 124,9$ пг/мл (норма до 65 пг/мл). Размеры аденомы околощитовидной железы/желез находились в диапазоне 1–6 см. Остеопороз позвоночника/шейки бедра/лучевой кости выявлен у 22 пациентов (30,6%), мочекаменная болезнь — у 30 пациентов (41,7%), при этом хроническая почечная недостаточность (ХБП) ст. 2–4 — у 9 пациентов (12,5%), хроническая сердечная недостаточность — у 14 пациентов (19,4%).

Рассмотрим показатели качества жизни и спектр симптомов у пациентов до операции. В соответствии с данными специального опросника RHRQoL до операции суммарный показатель по опроснику составил $53,7 \pm 15,3$ балла (диапазон 21,9–95,3 балла). При этом показатель физического компонента качества жизни — $54,5 \pm 17,5$ балла; психического компонента качества жизни — $52,1 \pm 15,6$ балла. Распределение пациентов согласно величине суммарного показателя качества жизни по опроснику RHRQoL до операции было следующим: 0–25 баллов — 2 пациента,

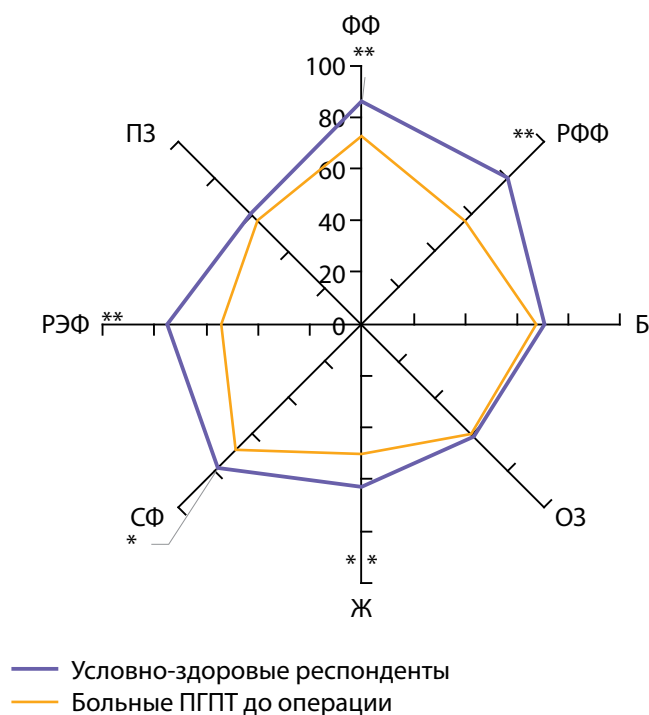


Рисунок 1. Показатели качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом до операции и условно здоровых респондентов по опроснику SF-36; * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

Здесь и далее для рис. 2 и табл. 5-6: Шкалы SF-36: ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье.

26–50 баллов — 29 пациентов, 51–75 баллов — 33 пациента, 76–100 баллов — 8 пациентов. Таким образом, у подавляющего количества пациентов показатели качества жизни по опроснику RHPQoL находились в среднем диапазоне (83%); у 40,3% больных отмечалось низкое качество жизни (26–50 баллов), а у 2,8% больных — очень низкое качество жизни (0–25 баллов) согласно специальному опроснику RHPQoL.

Также провели оценку качества жизни больных до операции с помощью общего опросника SF-36 и для определения степени нарушения разных аспектов качества жизни у пациентов сравнили показатели по шкалам данного опросника у больных ПГПТ с условно здоровыми респондентами того же пола и возраста, без ПГПТ и с нормальным фосфорно-кальциевым обменом. На рисунке 1 представлены показатели качества жизни у больных ПГПТ по опроснику SF-36 в сравнении с условно здоровыми респондентами.

Как видно на рис. 1, показатели качества жизни у больных ПГПТ до операции значимо ниже, чем у условно здоровых респондентов, в большей степени за счет ролевого (физического и эмоционального) функционирования, физического функционирования, социального функционирования и жизнеспособности ($p < 0,05$). Таким образом, у больных ПГПТ до операции установлено существенное нарушение как физической, так и психической составляющих качества жизни.

При анализе профиля симптомов определено, что у больных ПГПТ до операции чаще всего регистрировались следующие симптомы — усталость (97,2% больных), забывчивость (95,8%), слабость (94,4%), перемены настроения (90%), плохое настроение/депрессия (87,3%), боли в суставах или/и в костях (84,7%), постоянная раздражительность (79,2%), головная боль (77,5%), жажда (69,4%) и проблемы при вставании из положения сидя (63,9%). Меньше половины больных испытывали боли в животе (42,3%) и кожный зуд (34,3%). Отдельно отметим, что у половины пациентов наблюдались значительно выраженные усталость, слабость, боли в суставах или/и в костях, забывчивость, а также перемены настроения (табл. 2). Также показано, что чем больше симптомов и проблем, связанных с заболеванием, испытывает пациент, тем хуже его показатели качества жизни по опроснику RHPQoL ($r = -0,46$; $p < 0,001$). Таким образом, до операции актуальными симптомами у больных ПГПТ были слабость, усталость, боли в суставах или/и в костях, забывчивость и перемены настроения.

Таблица 2. Характеристика симптомов у больных первичным гиперпаратиреозом до операции

Симптомы	Медиана, баллы	Нижний квартиль, баллы	Верхний квартиль, баллы
Усталость	60	45	80
Жажда	25	0	55
Перемены настроения	40	20	70
Боли в суставах	50	20	90
Постоянная раздражительность	35	10	60
Плохое настроение/депрессия	30	10	60
Слабость	50	30	80
Кожный зуд	0	0	20
Забывчивость	50	20	80
Головная боль	30	10	60
Боли в животе	0	0	30
Боли в костях	40	6	80
Проблемы при вставании из положения сидя	30	0	70

*Примечание: жирным шрифтом указаны симптомы, выраженность которых составила 40 баллов и более у половины пациентов.

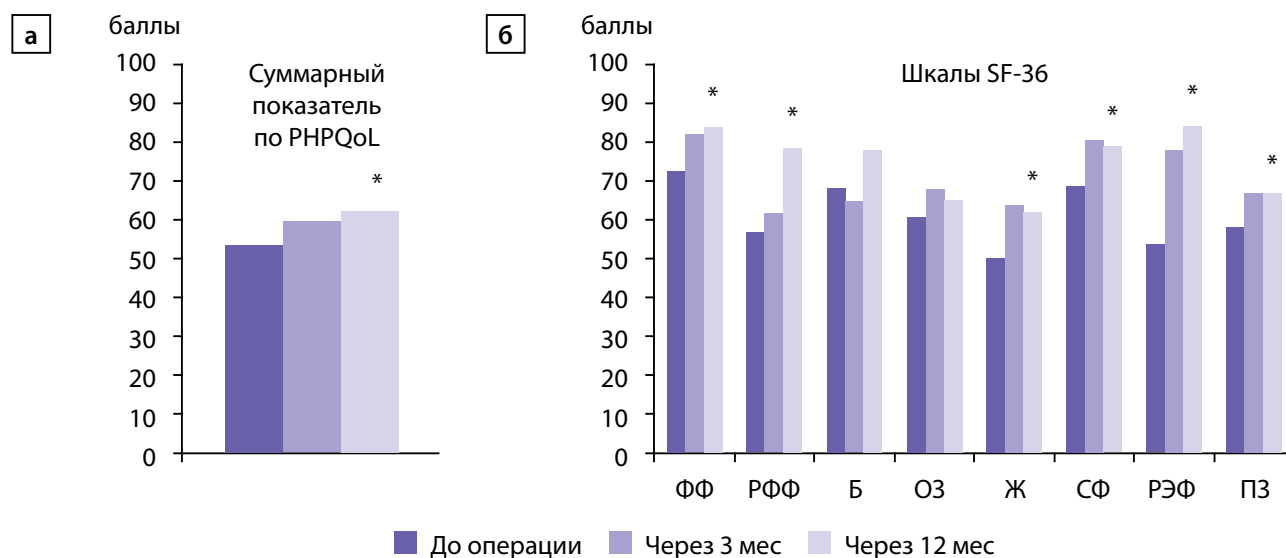


Рисунок 2. Скорректированный суммарный показатель опросника RHPQoL (а) и скорректированные средние показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 (б) у больных первичным гиперпаратиреозом до операции, через 3 и 12 мес после операции; * $p<0,05$.

Анализ изменений качества жизни у пациентов после ПТЭ проведен с использованием метода «обобщенные уравнения оценки» (GEE) с учетом возможного влияния пола, возраста и исходного качества жизни на динамику показателей. На рис. 2 представлены скорректированный средний суммарный показатель по RHPQoL и скорректированные средние показатели качества жизни по шкалам SF-36 у больных ПГПТ до операции, через 3 мес и 12 мес после операции.

Выявлено статистически значимое увеличение суммарного показателя RHPQoL после операции (GEE, $p<0,05$). Также показано статистически значимое увеличение показателей по всем шкалам SF-36, кроме шкал Б и ОЗ, по сравнению с их исходными значениями до операции (GEE, $p<0,05$). Полученные результаты указывают на положительные изменения разных аспектов качества

жизни пациентов после хирургического лечения — как специфических для ПГПТ, так и общих аспектов.

Суммарный показатель качества жизни по опроснику RHPQoL больных через 3 мес после операции увеличился на 12%, а через 12 мес — на 17% по сравнению с исходным значением (скорректированный средний показатель до операции 53,1 балла против 59,5 балла через 3 мес после операции и 62 балла через 12 мес после операции). При этом произошло улучшение как по физическому, так и психическому компонентам качества жизни. Через 3 мес и 12 мес показатель физического компонента качества жизни увеличился соответственно от $47,5\pm 21,2$ до $49,4\pm 25,1$ и $54,9\pm 24,8$ балла, а психического — от $47,0\pm 19,1$ до $51,5\pm 23,4$ и $57,6\pm 24,8$ балла.

На рис. 3 представлено распределение больных согласно суммарному показателю качества жизни по RHPQoL

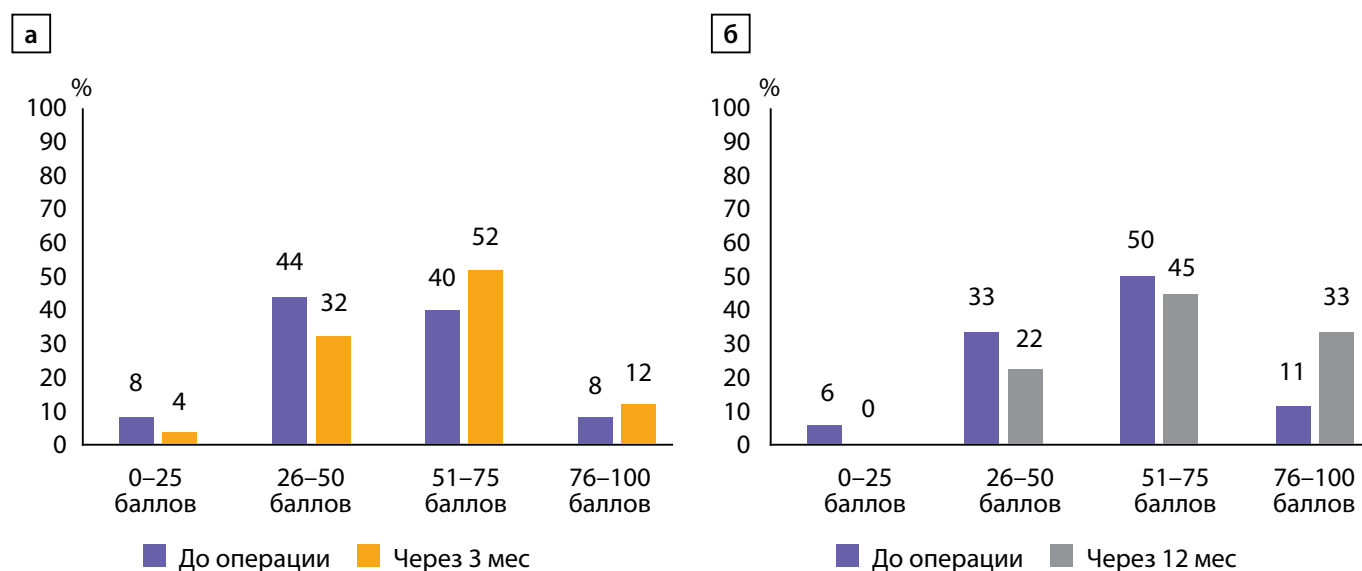


Рисунок 3. Распределение пациентов согласно величине суммарного показателя качества жизни по опроснику RHPQoL в группе больных первичным гиперпаратиреозом до операции и через 3 мес после операции (а), до операции и через 12 мес после операции (б).

Примечание: анализ распределения пациентов через 3 и 12 мес после операции по сравнению с исходными показателями был проведен в разных группах больных в связи с тем, что не все пациенты заполняли электронные формы опросников в указанные сроки.

через 3 и 12 мес после ПТЭ в сравнении с его предоперационным значением. В связи с тем, что электронные формы опросников на динамических точках заполняли не все пациенты, в сравнительный анализ через 3 мес (а) и через 12 мес (б) включены разные пациенты.

Как видно из рисунка, после операции уменьшилась доля больных с низкими баллами и увеличилась доля больных с высокими баллами качества жизни, хотя различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Отметим, что у большинства больных суммарный показатель качества жизни по RHPQoL через 3 и 12 мес после операции регистрировался в диапазоне 51–75 баллов (64 и 78% соответственно).

Клинически значимое улучшение качества жизни зарегистрировано у половины (48,5%) прооперированных больных, заполнивших опросник в динамике. При анализе групп с наличием и отсутствием клинически значимого улучшения качества жизни не установлены различия в распределении пациентов в группах согласно форме ПГПТ, уровню гиперкальциемии и выраженности актуальных симптомов до операции (χ^2 , $p > 0,05$).

Установлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь слабой силы между наличием клинически значимого улучшения качества жизни у пациентов после операции и исходным суммарным показателем по RHPQoL до операции ($r = -0,376$; $p = 0,031$). Иными словами, чем меньше суммарный показатель до операции (чем хуже качество жизни), тем больше вероятность значимого для пациента улучшения качества жизни после ПТЭ, и наоборот. Связь между остальными исходны-

ми показателями, в том числе уровнем гиперкальциемии до операции и клинически значимым улучшением качества жизни, не обнаружена ($p > 0,05$).

Отметим, что нами был также проведен анализ изменений качества жизни по данным опросников RHPQoL (табл. 3 и 4) и SF-36 (табл. 5 и 6) отдельно в группах с малосимптомной ($n=8$) и манифестной ($n=17$) формами ПГПТ. В соответствии с результатами анализа у пациентов с манифестной формой выявлена выраженная положительная динамика качества жизни после операции. Суммарный балл RHPQoL значительно увеличился через 3 мес после ПТЭ (средний эффект). Через 12 мес после операции имело место дальнейшее увеличение суммарного балла (большой эффект). Выраженную положительную динамику наблюдали через 3 мес после ПТЭ по всем шкалам SF-36, кроме шкалы боли, и через 12 мес — по всем шкалам SF-36. В группе с малосимптомной формой ПГПТ также установлена положительная динамика показателей через 3 и 12 мес после ПТЭ как по опроснику RHPQoL, так и по опроснику SF-36, однако данные изменения выражены в меньшей степени, чем в группе с манифестной формой заболевания. Для пациентов с малосимптомной формой ПГПТ положительные изменения качества жизни после операции отмечены в большей степени за счет улучшения по шкалам ролевого эмоционального функционирования, боли, физического функционирования и жизнеспособности; для пациентов с манифестной формой — по шкалам ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, боли и физического функционирования. Таким образом, как

Таблица 3. Характеристика изменений качества жизни у больных с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза через 3 и 12 мес после операции в сравнении с исходными показателями до операции по опроснику RHPQoL

Показатель	Изменения показателей через 3 мес в сравнении с исходными значениями*			Изменения показателей через 12 мес в сравнении с исходными значениями*		
	До операции	Через 3 мес	Δ (величина эффекта, ES)	До операции	Через 12 мес	Δ (величина эффекта, ES)
Суммарный показатель	45,5	55,8	10,3 (0,7)	45,5	64,3	18,8 (0,9)
ФК	46,5	52,2	5,7 (0,4)	44,0	56,1	12,1 (0,6)
ПК	44,1	53,5	9,4 (0,6)	47,7	56,8	9,1 (0,6)

Примечание: ФК — физический компонент качества жизни по RHPQoL; ПК — психический компонент качества жизни по RHPQoL; *изменения показателей отдельно представлены для пациентов, которые смогли дистанционно заполнить опросник RHPQoL через 3 мес после операции в сравнении с исходными данными и через 12 мес после операции в сравнении с исходными данными.

Таблица 4. Характеристика изменений качества жизни у больных с малосимптомной формой первичного гиперпаратиреоза через 3 и 12 мес после операции в сравнении с исходными показателями до операции по опроснику RHPQoL

Показатель	Изменения показателей через 3 мес в сравнении с исходными значениями*			Изменения показателей через 12 мес в сравнении с исходными значениями*		
	До операции	Через 3 мес	Δ (величина эффекта, ES)	До операции	Через 12 мес	Δ (величина эффекта, ES)
Суммарный показатель	53,9	59,1	5,2 (0,3)	53,9	60,0	6,1 (0,3)
ФК	54,2	58,4	4,2 (0,2)	55,4	60,1	4,7 (0,2)
ПК	53,6	60,1	6,5 (0,7)	52,4	64,7	12,3 (0,7)

Примечание: ФК — физический компонент качества жизни по RHPQoL; ПК — психический компонент качества жизни по RHPQoL; *изменения показателей отдельно представлены для пациентов, которые смогли дистанционно заполнить опросник RHPQoL через 3 мес после операции в сравнении с исходными данными и через 12 мес после операции в сравнении с исходными данными.

Таблица 5. Характеристика изменений качества жизни у больных с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза через 3 и 12 мес после операции в сравнении с исходными показателями до операции по опроснику SF-36

Показатель	Изменения показателей через 3 мес в сравнении с исходными значениями*			Изменения показателей через 12 мес в сравнении с исходными значениями*		
	До операции	Через 3 мес	Δ (величина эффекта, ES)	До операции	Через 12 мес	Δ (величина эффекта, ES)
ФФ	68,6	80,0	11,4 (0,6)	59,0	82,5	23,5 (0,9)
РФФ	36,8	57,4	20,6 (0,4)	30,6	72,8	42,2 (1,0)
Б	63,3	61,2	-2,1** (-)	61,4	81,7	20,3 (0,5)
ОЗ	57,8	65,3	7,5 (0,5)	54,4	71,7	17,3 (1,2)
Ж	42,2	61,2	19,0 (0,8)	45,8	64,1	18,3 (0,9)
СФ	64,7	80,9	16,2 (0,7)	66,1	79,6	13,5 (0,3)
РЭФ	41,7	77,1	35,4 (0,6)	40,0	75,8	35,8 (0,8)
ПЗ	55,8	67,0	11,2 (0,5)	52,7	65,5	12,8 (0,5)

*изменения показателей отдельно представлены для пациентов, которые смогли дистанционно заполнить опросник SF-36 через 3 мес после операции в сравнении с исходными данными и через 12 мес после операции в сравнении с исходными данными; **Знак «-» означает отрицательную динамику показателя по данной шкале (ухудшение качества жизни).

Таблица 6. Характеристика изменений качества жизни у больных с малосимптомной формой первичного гиперпаратиреоза через 3 и 12 мес после операции в сравнении с исходными показателями до операции по опроснику SF-36

Показатель	Изменения показателей через 3 мес в сравнении с исходными значениями*			Изменения показателей через 12 мес в сравнении с исходными значениями*		
	До операции	Через 3 мес	Δ (величина эффекта, ES)	До операции	Через 12 мес	Δ (величина эффекта, ES)
ФФ	74,4	81,4	7,0 (0,4)	76,8	84,3	7,5 (0,4)
РФФ	64,3	64,3	0 (-)	62,5	64,3	1,8 (-)
Б	66,3	77,2	10,9 (0,3)	53,7	70,2	16,5 (1,9)
ОЗ	63,4	68,0	4,6 (0,2)	63,3	62,8	-0,5** (-)
Ж	55,0	62,1	7,1 (0,3)	52,5	57,9	5,4 (0,2)
СФ	71,4	78,5	7,1 (0,2)	70,8	73,2	2,4 (0,1)
РЭФ	50,0	61,9	11,9 (0,3)	52,8	71,5	18,7 (0,4)
ПЗ	64,3	66,9	2,6 (0,2)	59,7	57,2	-2,5** (0,1)

*изменения показателей отдельно представлены для пациентов, которые смогли дистанционно заполнить опросник SF-36 через 3 мес после операции в сравнении с исходными данными и через 12 мес после операции в сравнении с исходными данными; **Знак «-» означает отрицательную динамику показателя по данной шкале (ухудшение качества жизни).

при манифестной, так и при малосимптомной формах ПГПТ, наблюдали улучшение качества жизни через 3 мес после ПТЭ. Положительная динамика сохранялась в обеих группах через год после операции.

Дополнительно проведен анализ изменения выраженности актуальных симптомов у больных ПГПТ — слабости, усталости, боли в суставах, боли в костях, забывчивости и перемены настроения. На рис. 4 представлены скорректированные средние показатели их выраженности до, через 3 и 12 мес после операции (метод «обобщенные уравнения оценки», GEE).

Выявлено статистически значимое уменьшение усталости, слабости, забывчивости и перемен в настроении в течение 12 мес после операции (GEE, $p < 0,05$). Через 12 мес после ПТЭ усталость составила 39 против 60,5 балла до операции, слабость — 32,7 балла против 52,2 балла, забывчивость — 31,4 против 43,3 балла, перемены в настроении — 22,5 против 33,8 балла (рис. 4).

Также отдельно провели анализ динамики симптомов в группах с манифестной и малосимптомной формами ПГПТ (табл. 7 и 8).

В соответствии с данными табл. 7 и 8, и в группе с манифестной формой болезни, и в группе с малосимптомной формой ПГПТ наблюдали уменьшение усталости, слабости, забывчивости. При этом следует отметить, что у пациентов с малосимптомной формой ПГПТ уменьшение данных симптомов выражено в меньшей степени, чем у пациентов с манифестной формой. Примечательно, что у пациентов с малосимптомной формой выявлено также уменьшение болей в костях через 12 мес после операции.

Направления дальнейших исследований

Актуальные направления для дальнейшей исследовательской работы — изучение особенностей динамики качества жизни у больных ПГПТ с манифестной

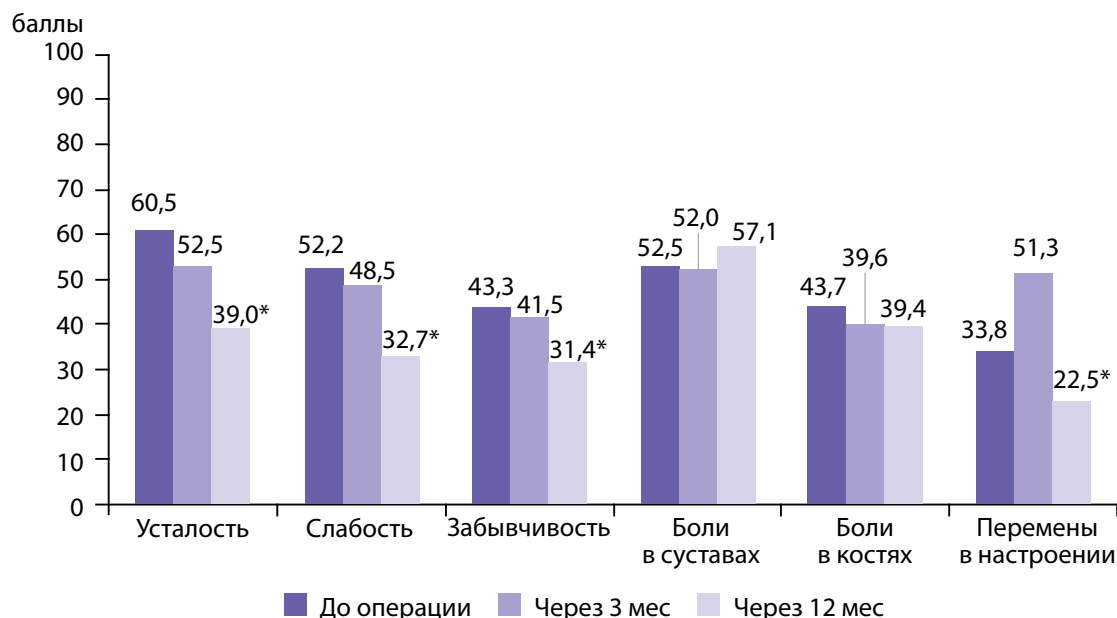


Рисунок 4. Скорректированные средние показатели выраженности актуальных симптомов у больных первичным гиперпаратиреозом до операции, через 3 мес и 12 мес после операции; * $p < 0,05$.

Таблица 7. Характеристика изменений симптомов у больных с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза через 3 и 12 мес после операции

Показатель	Изменения выраженности через 3 мес в сравнении с исходными значениями			Изменения выраженности через 12 мес в сравнении с исходными значениями		
	До операции	Через 3 мес	Δ (величина эффекта, ES)	До операции	Через 12 мес	Δ (величина эффекта, ES)
Усталость	67,2	53,4	-13,8* (-0,36)	65,0	38,0	-27,0* (-0,61)
Слабость	64,4	54,6	-9,8* (-0,24)	58,0	33,3	-24,7* (-0,69)
Забывчивость	59,7	50,0	-9,7* (-0,27)	56,0	26,5	-29,5* (-0,52)
Боли в суставах	51,1	58,8	7,7 (0,17)	60,0	64,0	4,0 (0,08)
Боли в костях	47,8	46,7	-1,1* (-0,02)	54,0	52,0	-2,0* (-0,04)
Перемены в настроении	34,7	39,1	4,4 (0,18)	43,3	31,0	-12,3* (-0,43)

*Знак «-» означает уменьшение выраженности симптома.

Таблица 8. Характеристика изменений симптомов у больных с малосимптомной формой первичного гиперпаратиреоза через 3 и 12 мес после операции

Показатель	Изменения выраженности через 3 мес в сравнении с исходными значениями			Изменения выраженности через 12 мес в сравнении с исходными значениями		
	До операции	Через 3 мес	Δ (величина эффекта, ES)	До операции	Через 12 мес	Δ (величина эффекта, ES)
Усталость	54,4	51,7	-2,7* (-0,2)	59,3	43,6	-15,7* (-0,3)
Слабость	40,0	42,9	2,9 (0,08)	48,6	29,3	-19,3* (-0,28)
Забывчивость	41,9	38,6	-3,3* (-0,08)	49,3	43,6	-5,7* (-0,08)
Боли в суставах	44,4	34,3	-10,1* (-0,25)	34,2	46,5	12,3 (0,24)
Боли в костях	29,6;	20,7	-8,9* (-0,46)	32,4	25,7	-6,7* (-0,23)
Перемены в настроении	28,1	48,5	20,4 (0,89)	36,4	25,0	-11,4* (-0,3)

*Знак «-» означает уменьшение выраженности симптома.

и малосимптомной формами заболевания в отдаленные сроки после оперативного лечения, выявление факторов, связанных с пациентом, которые влияют на исходы операции у больных ПГПТ, а также определение связи эффекта ПТЭ с клиническими показателями и качеством жизни пациентов до операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проспективного наблюдательного исследования на ограниченной популяции пациентов с ПГПТ проведен анализ изменения показателей качества жизни у больных на протяжении 12 мес после успешной ПТЭ по сравнению с исходными значениями до операции. Выборка, состоящая из 72 больных ПГПТ, включала пациентов как с манифестной, так и с малосимптомной формами ПГПТ, с разной длительностью заболевания и разным уровнем лабораторных показателей, характерных для ПГПТ, и соответствовала условиям реальной клинической практики. Данные, проанализированные до операции, демонстрируют общее снижение качества жизни пациентов с ПГПТ по сравнению с условно здоровыми респондентами и отражают наличие специфических проблем у больных данного профиля. У половины пациентов выявлены такие существенно выраженные симптомы, как слабость, усталость, когнитивные нарушения, перемены в настроении, а также суставные и костные боли; продемонстрирована связь между испытываемыми симптомами и степенью нарушения качества жизни у больных ПГПТ до операции. Полученные результаты сопоставимы с опубликованными данными зарубежных исследований [9–12, 14]. Так, в наблюдательном исследовании Webb S.M. и соавт. в группе 182 пациентов с ПГПТ (средний возраст $60,3 \pm 11,7$ года, 78% — женщины) было показано, что чаще всего пациенты испытывали такие симптомы, как слабость (48,4%), боли в костях (47,8%) и боли в мышцах или мышечную слабость (42,9%); количество симптомов коррелировало со степенью нарушения качества жизни по RHPQoL ($r=0,55$; $p<0,001$), при этом у пациентов с манифестной формой заболевания качество жизни было хуже, чем у пациентов с малосимптомной формой ($p<0,001$) [14].

После проведенного хирургического вмешательства наблюдались положительные изменения качества жизни уже через 3 мес после операции, которые сохранялись в течение 12 мес. Улучшение качества жизни у больных ПГПТ после хирургического лечения показано авторами в разных работах, причем как в ранние сроки после операции, так и при длительном наблюдении [10, 11, 12, 14]. В работе Ryhanen E.M. и соавт. [10] установлено, что в группе из 124 больных ПГПТ (средний возраст $65,0 \pm 10,2$ года, 82% — женщины) суммарный балл качества жизни по общему опроснику 15D до операции был значительно ниже в сравнении с таковым у респондентов из общей популяции (0,813 против 0,904, $p<0,001$). Однако через 6 мес после операции этот показатель существенно увеличился (0,865), в течение последующих 6 мес происходило его дальнейшее значимое увеличение до 0,878 через 12 мес после операции ($p<0,001$). Полученные в нашем исследовании данные с применением другого общего опросника — SF-36 также продемонстрировали, что у больных ПГПТ до операции показатели качества жизни существенно

снижены в сравнении с таковыми у условно здоровых лиц, а через 3 и 12 мес после ПТЭ происходит их выраженная положительная динамика. В исследовании Somuncu E. и Kara Y. [12] при использовании специального опросника RHPQoL в группе из 41 больного ПГПТ (средний возраст 60,4 года, 80,4% — женщины) показано улучшение качества жизни после операции: суммарный показатель по опроснику до операции составил 48 ± 22 балла, через 12 мес — 62 ± 24 балла ($p<0,05$). Согласно данным нашего исследования, суммарный показатель по опроснику RHPQoL также существенно увеличился после ПТЭ: 53,1 балла до операции и 62 балла через 12 мес после операции.

Особенность нашего исследования связана с тем, что данная работа выполнена в соответствии с современной методологией оценки качества жизни при использовании стандартизированных опросников — как общего, так и специальных опросников для больных ПГПТ. Применение общего и специального опросников позволяет выполнить полноформатную оценку как основных составляющих качества жизни, так и его специфических аспектов при данном заболевании в процессе лечения. Дополнительным преимуществом данного исследования является применение современных статистических подходов, позволяющих учитывать влияние разных факторов, в том числе пола, возраста, исходного качества жизни, на изменение показателей во времени с помощью построения обобщенных оценочных моделей (GEE). Такой подход наиболее корректен и соответствует современным рекомендациям по проведению анализа данных качества жизни, меняющихся во времени и связанных с различными факторами.

В рамках исследования показано улучшение как по физическому, так и психическому компонентам качества жизни у больных ПГПТ после операции. Положительные изменения качества жизни установлены как при манифестной, так и при малосимптомной форме заболевания. У большинства больных суммарный показатель качества жизни по RHPQoL через 3 мес и через 12 мес после операции регистрировался в диапазоне высоких значений — от 51 до 75 баллов. Значимое для пациента улучшение качества жизни показано у 48,5% прооперированных больных. В течение 12 мес после операции отмечено существенное уменьшение таких актуальных для ПГПТ симптомов, как слабость, усталость, забывчивость и перемены в настроении. В целом полученные результаты демонстрируют эффект хирургического лечения с точки зрения пациента и сопоставимы с опубликованными данными [7–13]. Отметим также, что динамика качества жизни не была связана с таким важным показателем, как исходный уровень гиперкальциемии. Похожие результаты, согласно которым улучшение качества жизни после ПТЭ наблюдалось у пациентов с разным уровнем гиперкальциемии до операции, были продемонстрированы в других работах [11, 12, 14]. Необходимы дальнейшие исследования для углубленного изучения связи эффекта ПТЭ, в том числе в отдаленные сроки после операции, с клиническими показателями, в первую очередь уровнем гиперкальциемии.

Наше исследование имеет несколько ограничений. К ним следует отнести относительно небольшое количество наблюдений и включение в исследование пациентов

из одного центра. Также ограничением исследования является проведение анализа данных на динамических точках только у тех пациентов, у которых была возможность дистанционного заполнения опросников. Дополнительно отметим некоторое смещение нашей выборки относительно возраста и пола (средний возраст меньше, чем в других исследованиях, а также очень мала доля пациентов мужского пола), что требует осторожности при сравнении полученных результатов с данными других исследований. Кроме того, длительность наблюдения ограничена сроком 12 мес, что также необходимо учитывать при проведении дальнейших исследований с целью уточнения изменений качества жизни и симптомов в отдаленные сроки после операции. По мнению специалистов-эндокринологов, в настоящее время перспективной и важной остается задача мониторинга состояния больных ПГПТ в отдаленный период после лечения с использованием современных стандартизированных опросников, позволяющих получить полноформатную информацию о нарушении разных аспектов качества жизни до и после проведенного лечения [11, 17, 19].

В целом полученные нами данные подтверждают важность учета информации о качестве жизни пациента для определения соотношения рисков и пользы при выборе хирургической тактики лечения наряду с оценкой клинических показателей у больных ПГПТ как при манифестном, так и при малосимптомном течении заболевания. Информация о качестве жизни, полученная напрямую от пациента на основании стандартизированных опросников, может существенно дополнить клиническую информацию о больном, которой располагает врач-эндокринолог, способствовать реализации пациент-ориентированного подхода при ведении больных ПГПТ хирургического профиля и в целом совершенствованию качества медицинской помощи данной категории пациентов. Также следует отметить, что мониторинг качества жизни и симптомов на основе электронных опросников может предоставить дополнительное преимущество при дистанционном наблюдении за состоянием прооперированных пациентов в период пандемии COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество жизни больных ПГПТ до операции отличается выраженным нарушением. У 43% пациентов имелось низкое или очень низкое качество жизни (менее 50 баллов согласно специальному опроснику для больных ПГПТ — RHPQoL). Нарушение качества жизни по опроснику SF-36 до операции в большей степени наблюдали со стороны ролевого функционирования, физического и социального функционирования, а также жизнеспособности, что обусловлено влиянием заболевания и связано с такими специфическими проблемами у более половины пациентов, как слабость, усталость, боли в костях и суставах, изменения в когнитивной и психологической сферах.

Успешное хирургическое лечение с нормализацией уровня паратиреоидного обмена способствует улучшению качества жизни больных ПГПТ, независимо от формы заболевания. Согласно данным нашего исследования, средний суммарный показатель по опроснику

RHPQoL существенно увеличился после ПТЭ: 53,1 балла до операции и 62 балла через 12 мес после операции. Положительная динамика качества жизни сохранялась через год после операции как у больных с манифестной, так и малосимптомной формами болезни. Для пациентов с малосимптомной формой ПГПТ положительные изменения после операции были отмечены в большей степени за счет улучшения физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и жизнеспособности, а также снижения выраженности боли. У пациентов с манифестной формой положительные изменения в большей степени касались физического функционирования, ролевого функционирования (как физического, так и эмоционального) и снижения уровня боли. Через 3 и 12 мес после ПТЭ установлено существенное уменьшение актуальных симптомов у пациентов данного профиля, таких как усталость, слабость, забывчивость и перемены настроения; изменения выражены в большей степени у больных с манифестной формой ПГПТ, однако при малосимптомной форме болезни также имела тенденция к уменьшению данных симптомов.

Ухудшение качества жизни у пациентов с бессимптомным (малосимптомным) ПГПТ является серьезным аргументом в пользу определения показаний к хирургическому лечению этой формы заболевания.

Использование информации, полученной на основании опросников SF-36, RHPQoL и PAS до и после хирургического вмешательства, позволяет мониторировать изменения качества жизни больных ПГПТ и оценивать динамику физического и психологического функционирования, отслеживать изменение специфических аспектов качества жизни, нарушенных вследствие заболевания, а также осуществлять контроль актуальных симптомов у больных ПГПТ после проведенного лечения.

Применение стандартизированных опросников оценки качества жизни и симптомов позволяет персонализировать клинический подход при ведении больных ПГПТ, открывает возможность получать ценную информацию о проблемах, связанных с данным заболеванием и лечением, напрямую от пациента и использовать ее как на этапе принятия решения при выборе хирургической тактики, так и в составе комплексной оценки эффективности терапии при определении степени восстановления разных аспектов функционирования у пациентов после операции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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; Никитина Т.П. — формирование и ведение базы данных; Никитина Т.П., Ионова Т.И. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Русаков В.Ф., Черников Р.А., Ефремов С.М., Ионова Т.И., Никитина Т.П. — финальный анализ и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Опросник оценки качества жизни при первичном гиперпаратиреозе (PHPQoL)

Вопросы	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					

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации эндокринных хирургов. Первичный гиперпаратиреоз. М.; 2020. [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov i Assotsiatsii endokrinnykh khirurgov. Pervichnyi giperparatireoz. Moscow; 2020. (In Russ.).]
2. 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):3561-3569. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
3. Пояркова В.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Нейрокогнитивные аспекты гиперпаратиреоза // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №1. — С. 7-11. [Poyarkova VO, Runova GE, Fadeev VV. Neurocognitive aspects of hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism.* 2019;16(1):7-11. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9507>
4. 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>
5. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical Observation, Compared with Parathyroidectomy, for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1687-1692. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1836>
6. Mittendorf EA, Wefel JS, Meyers CA, et al. Improvement of Sleep Disturbance and Neurocognitive Function after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2007;13(4):338-344. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.338>
7. 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>

8. 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>
9. Brito K, Ediramanne S, Eslick GD. The extent of improvement of health-related quality of life as assessed by the SF36 and Pseika 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>
10. Ryhänen EM, 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. *Endocr Connect.* 2015;4(3):179-186. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-15-0053>
11. 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>
12. 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.* 2021;68(1):87-93. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0417>
13. Vadhwa B, Currow C, Bowers D, Groot-Wassink T. Impact on Quality of Life After Parathyroidectomy for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2021;261:139-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.12.023>
14. 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>
15. Огородников А.В., Харнас С.С. Оценка качества жизни пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 40-48. [Ogorodnikov AV, Kharnas SS. Assessment of the quality of life of patients after parathyroidectomy from standard and small access. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):40-48. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12735>
16. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине (4-е изд., перераб. и доп.)* / Под ред. акад. РАН Ю.А. Шевченко. — М.: Издательство Национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова; 2021. 664 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine (4-e izd., pererab. i dop.)* Ed by akad. RAN Yu.A. Shevchenko. Moscow: Izdatel'stvo Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im N.I. Pirogova; 2021. 664 p. (In Russ.).]
17. 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>
18. Pasieka JL, Parsons LL, Demeure MJ, et al. Patient-based Surgical Outcome Tool Demonstrating Alleviation of Symptoms following Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002;26(8):942-949. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6623-y>
19. Гладкова И.Н., Русаков В.Ф., Черников Р.А., и др. Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом — PHPQoL // *Проблемы Эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 41-51. [Gladkova IN, Rusakov VF, Chernikov RA, et al. 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. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12714>
20. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. *User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life.* RAND Corporation, 1995; MR-162-RC. Available from: www.rand.org

Рукопись получена: 29.09.2021. Одобрена к публикации: 27.12.2021. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Никитина Татьяна Павловна**, к.м.н. [Tatiana P. Nikitina, MD, PhD]; адрес: Набережная Фонтанки, д. 154, 198103, Санкт-Петербург, Россия [St. Petersburg, Russian Federation, 198103, Fontanka river embankment 154]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>; SPIN-код: 5275-8114; e-mail: tnikitina_74@mail.ru

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

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

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

Карелина Юлия Валерьевна [Yulia V. Karelina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-0804>; SPIN-код: 7866-3873; e-mail: kayv@mail.ru

Ефремов Сергей Михайлович, д.м.н. [Sergey M. Efremov, MD, DSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5581-9169>; SPIN-код: 4827-7274; e-mail: sergefremov@mail.ru

Ионова Татьяна Ивановна, д.б.н., профессор [Tatiana I. Ionova, DSc, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>; SPIN-код: 9290-3160; e-mail: tation16@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Никитина Т.П., Гладкова И.Н., Русаков В.Ф., Черников Р.А., Карелина Ю.В., Ефремов С.М., Ионова Т.И. Качество жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 27-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12825>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikitina TP, Gladkova IN, Rusakov VF, Chernikov RA, Karelina YV, Efremov SM, Ionova TI. Quality of life in patients with primary hyperparathyroidism after surgery. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):27-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12825>

ДИСКОРДАНТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 И СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ АКРОМЕГАЛИИ

© Е.Е. Сахнова*, Е.Г. Пржиялковская, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Акромегалия — это редкое эндокринное заболевание, ассоциированное с множественными осложнениями и повышенной смертностью. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют приблизить продолжительность жизни пациентов с акромегалией к общепопуляционному уровню. При скрининге, верификации диагноза и оценке эффективности различных методов лечения акромегалии используются следующие показатели: уровень гормона роста (соматотропного гормона, СТГ) в крови, как базальный, так и в ходе орального глюкозотолерантного теста (СТГ в ходе ОГТТ), и концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Вместе с тем в клинической практике до 39% пациентов с акромегалией имеют дискордантные результаты этих анализов. Ошибочная интерпретация не соответствующих друг другу лабораторных данных может приводить к гипердиагностике акромегалии или, наоборот, — несвоевременному выявлению заболевания, а также к избыточному назначению ненужных методов лечения или, в обратном случае, — длительному отсутствию адекватной терапии. В данном обзоре обсуждаются распространенность дискордантных результатов СТГ и ИФР-1 у пациентов с акромегалией; факторы, обуславливающие это расхождение, а также влияние несоответствия гормональных показателей на исходы лечения. Однозначного объяснения дискордантности уровней СТГ и ИФР-1 и руководства к ведению пациентов с акромегалией, имеющих такие результаты, к сожалению, в настоящее время не найдено. Специалисту крайне важно применять комплексный подход и учитывать все возможные факторы при интерпретации этих лабораторных показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; гормон роста; инсулиноподобный фактор роста 1, аденома гипофиза.

DISCORDANT PARAMETERS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 AND GROWTH HORMONE IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF ACROMEGALY

© Ekaterina E. Sakhnova*, Elena G. Przhiyalkovskaya, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Acromegaly is a rare endocrine disorder associated with multiple complications and increased mortality. Timely diagnosis and adequate treatment can bring the life expectancy of patients with acromegaly closer to the general population level. The tests for the diagnosis of acromegaly are measurement of both serum GH, and GH after oral glucose administration; serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1). However, in clinical practice, up to 39% of patients with discordant results are found. The patients with discordant GH and IGF-1 levels, are the most difficult to manage. This review discusses the prevalence of discordant GH and IGF-1 outcomes in patients with acromegaly; factors causing this discrepancy; the impact of hormone levels on treatment outcomes. Although endocrinologists are used to dealing with this discrepancy in clinical practice for many years, discordant patients' outcome remains uncertain and undefined. The optimal treatment should be individually tailored for each patient, taking into account all clinical parameters.

KEYWORDS: acromegaly; growth hormone; insulin-like growth factor-1; pituitary adenoma.

ВСТУПЛЕНИЕ

Акромегалия — это редкая, медленно прогрессирующая эндокринная патология, распространенность которой составляет 28–137 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость колеблется от 2 до 11 случаев на 1 млн населения в год [1]. По данным Всероссийского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, пациенты с акромегалией встречаются с частотой 8,65 случая на 100 тыс. жителей Российской Федерации [2]. Акромегалия чаще всего обусловлена стойкой гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ) опухолью гипофиза, который, в свою очередь, стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в печени. Действие дан-

ных гормонов в органах и тканях приводит к развитию характерной клинической картины, различных системных осложнений и, как следствие, — повышенной смертности. За последние годы немалый прогресс достигнут в лечении акромегалии, которое включает нейрохирургическое вмешательство, медикаментозную терапию и лучевое воздействие. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют приблизить продолжительность жизни пациентов с акромегалией к общепопуляционному уровню [3].

При скрининге, верификации диагноза и оценке эффективности различных методов лечения акромегалии используются следующие показатели: уровень СТГ в крови, как базальный, так и в ходе орального

глюкозотолерантного теста (СТГ в ходе ОГТТ), и концентрация ИФР-1 [4]. Вместе с тем в клинической практике до 39% пациентов с акромегалией имеют дискордантные результаты этих анализов [5], что, безусловно, затрудняет выбор дальнейшей тактики ведения пациента. Ошибочная интерпретация не соответствующих друг другу лабораторных данных может приводить к гипердиагностике акромегалии или, наоборот, — несвоевременному выявлению заболевания, а также к избыточному назначению ненужных методов лечения или, в обратном случае, — длительному отсутствию адекватной терапии. Последствия таких неправильных решений — это снижение качества и продолжительности жизни пациентов и повышение экономических затрат системы здравоохранения.

В данном обзоре обсуждаются вопросы лабораторной диагностики и лабораторного мониторинга акромегалии на фоне различных методов лечения с акцентом на дискордантность результатов СТГ и ИФР-1. Описаны особенности физиологической и патологической секреции СТГ и ИФР-1, распространенность дискордантных результатов СТГ и ИФР-1 при акромегалии, факторы, обуславливающие это расхождение, а также влияние несоответствия гормональных показателей на исходы разных видов лечения.

Цель обзора — информировать специалистов о необходимости учитывать различные причины дискордантности лабораторных показателей в ходе принятия решения о ведении пациентов с акромегалией.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ СТГ И ИФР-1

СТГ — это полипептидный гормон из семейства ростовых факторов, который синтезируется преимущественно в соматотрофах гипофиза, а также в других тканях, включая репродуктивную, лимфатическую системы и желудочно-кишечный тракт [6]. Для физиологической секреции СТГ характерна пульсация: выброс приблизительно каждые 3 ч и суточные колебания с преобладанием секреции в ночное время. Частота пульсации зависит от разных факторов, в первую очередь от пола и возраста. После рождения концентрация СТГ остается высокой очень недолго, затем снижается и поддерживается на одном уровне до пубертата, во время которого достигает пика и вырастает в 3 раза. С возрастом секреция СТГ падает: у мужчин — постепенно, приблизительно на 14% каждые 10 лет, у женщин — резко после достижения менопаузы [6].

Синтез и секреция СТГ регулируются в основном двумя гипоталамическими гормонами: рилизинг-гормоном соматолиберин, который повышает оба процесса, и соматостатином, который, взаимодействуя с соматостатиновыми рецепторами на соматотрофах, снижает выброс СТГ, но не влияет на его синтез. Кроме того, пептид грелин, который вырабатывается преимущественно в клетках желудка, стимулирует выброс СТГ [7]. ИФР-1 по принципу отрицательной обратной связи также подавляет секрецию гормона роста (рисунок).

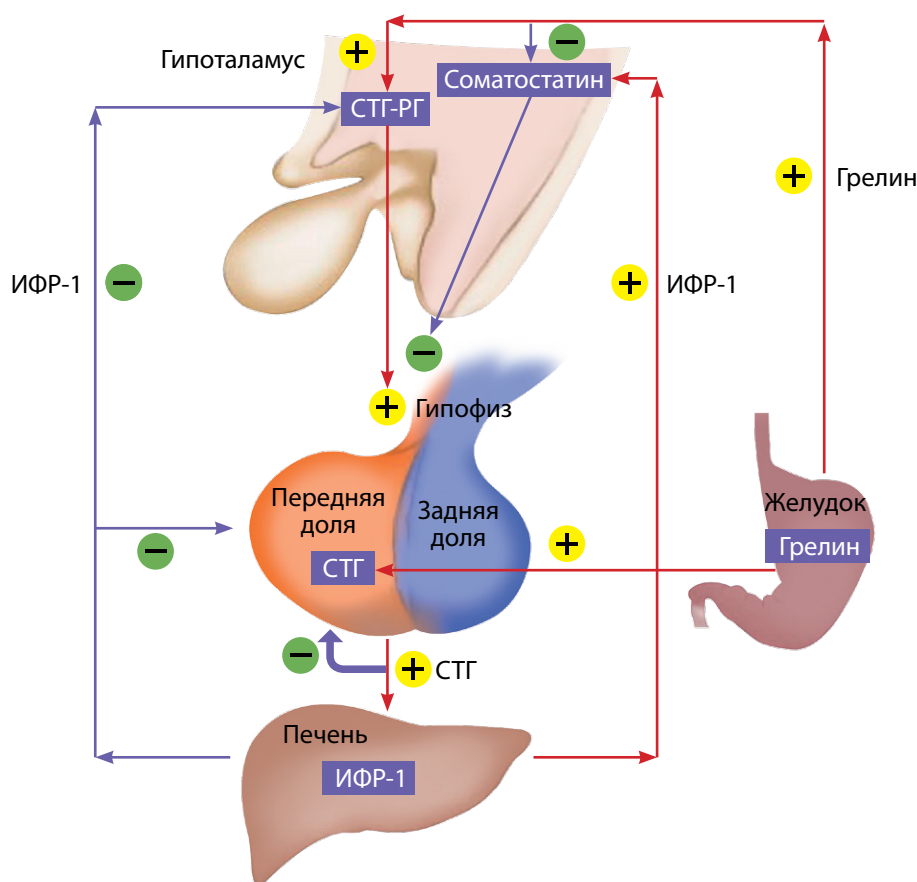


Рисунок. Схема физиологической регуляции синтеза и секреции соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1.

СТГ — соматотропный гормон, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1, СТГ-РГ — соматолиберин.

Стрелки указывают на стимулирующий (+) или угнетающий эффект (-) различных регуляторов.

Адаптировано из: Wilkinson M., Imran S. Regulation of Growth Hormone Secretion. In *Clinical Neuroendocrinology: An Introduction* (pp. 134-153). Cambridge: Cambridge University Press; 2019. doi: 10.1017/9781108149938.009

ИФР-1 — это ростовой фактор, который синтезируется в основном в печени под действием СТГ. Концентрация ИФР-1 в крови определяется связывающими ИФР-1 белками. В отличие от СТГ уровень ИФР-1 не зависит от времени суток, приема пищи, физических упражнений или сна и вместе с этим отражает секрецию СТГ в течение нескольких предыдущих дней [8].

Уровень ИФР-1 в плазме увеличивается в 7 раз с момента рождения, достигая пика в период полового созревания [9]. Затем его концентрация быстро падает и к 20 годам составляет не более 50% максимального пубертатного уровня. Далее наблюдается постепенное снижение уровня ИФР-1 [10]. С одной стороны, это вызвано возрастными колебаниями уровня СТГ, с другой — может иметь генетическую обусловленность. Ученые обнаружили несколько полиморфизмов в гене *ИФР-1* и ИФР-1-связывающих белков, объясняющих вариабельность концентраций ИФР-1 у здорового населения [11].

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА АКРОМЕГАЛИИ

В связи с тем, что патологическая секреция СТГ и ИФР-1 лежит в основе развития акромегалии, именно эти показатели стали активно использовать для диагностики и оценки эффективности различных методов лечения этого заболевания. Поскольку секреция СТГ подвержена значительным колебаниям, случайное измерение СТГ имеет низкую диагностическую ценность и не рекомендуется для рутинного выявления акромегалии [8].

Золотым стандартом для скрининга и диагностики заболевания является измерение ИФР-1 в сыворотке крови [3, 12].

В сомнительных случаях (при незначительном повышении уровня ИФР-1, отсутствии явной клинической картины акромегалии), в качестве второго метода диагностики используется определение СТГ в ходе ОГТТ. У здоровых людей повышение уровня глюкозы крови подавляет секрецию СТГ. Этот механизм изучен не полностью, предполагается опосредованное глюкозой увеличение секреции гипоталамического соматостатина [3]. Так, введение ингибитора ацетилхолинэстеразы (пиридостигмина), блокирующего выделение соматостатина в гипоталамусе, препятствует подавлению СТГ в ходе ОГТТ [13]. При бесконтрольной секреции гормона роста аденомой гипофиза чувствительность к физиологической регуляции утрачивается и, следовательно, подавление секреции СТГ не наблюдается [3].

Показано, что гипергликемия, обусловленная приемом 75 г безводной глюкозы, вызывает снижение уровня СТГ вплоть до минимально определяемых цифр у 94% здоровых лиц, но не у больных акромегалией [14]. В то же время до 41% лиц с акромегалией демонстрируют парадоксальный подъем уровня СТГ в ответ на гипергликемию. Данный феномен, по-видимому, объясняется повышенной экспрессией в СТГ-секретирующих аденомах гипофиза рецептора к глюкозозависимому инсулинопотропному полипептиду [15].

Активную стадию акромегалии диагностируют, если хотя бы в одной точке, кроме базальной, отсутствует снижение уровня СТГ в ходе ОГТТ ниже 1 нг/мл, а при использовании высокочувствительных тестов — менее

0,4 нг/мл [16]. При наличии нарушений углеводного обмена возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2 ч с интервалом 30 мин) без приема глюкозы [12].

Безусловно, для окончательного подтверждения диагноза акромегалии, кроме данных лабораторного обследования, требуются наличие клинических проявлений и визуализация опухоли. К наиболее характерным симптомам акромегалии относятся изменения внешности (огрубение черт лица, увеличение кистей, стоп), отеки, головная боль, потливость, боли в суставах, онемение в кончиках пальцев, нарушения менструального цикла [3]. При топической диагностике методом выбора является магнитно-резонансная томография головного мозга. В случае противопоказаний возможно проведение компьютерной томографии. Отсутствие аденомы гипофиза при магнитно-резонансной томографии, выполненной с контрастированием на аппарате с высоким разрешением, требует дополнительных исследований для исключения эктопической формы акромегалии [12].

Оценка уровней СТГ и ИФР-1 применяется не только в диагностике, но и в мониторинге акромегалии. Поскольку высокие уровни СТГ и ИФР-1 ассоциированы с увеличением смертности пациентов с акромегалией, достижение нормализации СТГ (базального и в ходе ОГТТ) и ИФР-1 является основной целью различных методов лечения [17].

Снижение СТГ в ходе ОГТТ менее 1 нг/мл, а при использовании высокочувствительного метода определения — менее 0,4 нг/мл является критерием успешного нейрохирургического лечения в раннем послеоперационном периоде. При отсроченном наблюдении стойкая ремиссия акромегалии может быть установлена при нормализации уровня ИФР-1. На фоне медикаментозной терапии аналогами соматостатина рекомендуется исследование СТГ и ИФР-1, в то время как оценка СТГ в ходе ОГТТ мало информативна [17]. Пэгвисомант — антагонист рецептора к СТГ — в связи с особенностями своей структуры не способен снижать уровень СТГ, поэтому у пациентов, получающих лечение пэгвисомантом, концентрация ИФР-1 остается единственным критерием эффективности [18]. На фоне лучевой терапии, эффект которой может быть отсрочен во времени, для оценки наступления ремиссии рекомендовано периодическое исследование СТГ, СТГ в ходе ОГТТ и ИФР-1 [12]. Как и в случае с диагностикой, лабораторные показатели при мониторинге акромегалии должны оцениваться совместно с динамикой клинических проявлений и размеров опухоли. В настоящее время активно идет поиск предиктивных биомаркеров, при исследовании которых можно будет оценить вероятность развития ремиссии заболевания и предсказать чувствительность к разным видам лечения [19].

ДИСКОРДАНТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИФР-1 И СТГ

Итак, ИФР-1, СТГ и СТГ в ходе ОГТТ в настоящее время являются основными биомаркерами, которые используют для оценки активности заболевания у пациентов с акромегалией [16]. В большинстве случаев уровни СТГ и ИФР-1 совпадают, что указывает на ремиссию или активную стадию заболевания. Однако нередко уровни СТГ и СТГ в ходе ОГТТ расходятся с показателем ИФР-1,

что значительно затрудняет интерпретацию результатов [20]. Дискордантные значения были продемонстрированы у 25% пациентов с акромегалией после проведенного нейрохирургического лечения [21]. В 35% случаев терапии аналогами соматостатина результаты СТГ не совпадали с данными ИФР-1 [22]. По данным Е.О. Machado с коллегами, дискордантность СТГ и ИФР-1 может варьировать от 9,4 до 39% как на момент диагностики, так и при наблюдении пациентов с акромегалией [5].

Можно выделить два вида несоответствия лабораторных показателей: повышение уровня ИФР-1 при нормальных цифрах СТГ и повышение концентрации СТГ/отсутствие подавления СТГ в ходе ОГТТ при достижении референсных показателей ИФР-1.

Первый вариант дискордантности встречается в 5–62% случаев в зависимости от пороговых значений, установленных для СТГ [23]. Известно, что периферические ткани обладают повышенной чувствительностью к циркулирующему СТГ, поэтому даже «нормальная» или незначительно повышенная концентрация СТГ приводит к увеличению ИФР-1 [24].

Неоднократно показано, что многие пациенты (26–47% случаев) с клинической картиной акромегалии имеют «нормальный» уровень СТГ. А. Barkan предложил название «микромегалия» для данной формы заболевания. Пациентов с «микромегалией» отличают меньший размер опухоли гипофиза по сравнению с пациентами с повышенным уровнем СТГ, более низкий уровень ИФР-1 и пожилой возраст, что позволяет считать эту форму заболевания мягкой, но не начальной. У некоторых из таких пациентов может наблюдаться подавление СТГ в ходе ОГТТ ниже целевых значений [25]. Если диагностировать «микромегалию» не представляет трудностей в связи с яркой клинической картиной акромегалии и значительно повышенным уровнем ИФР-1 (более чем на 30% верхней границы нормы), то пациенты без явных симптомов заболевания с незначительным повышением уровня ИФР-1 и адекватным подавлением СТГ в ходе ОГТТ вызывают большие затруднения у специалистов, которые опасаются пропустить акромегалию в начальной стадии. Следует помнить, что у 5% населения может наблюдаться незначительно повышенный уровень ИФР-1. P.W. Rosario и M.R. Calsolari в течение 5 лет наблюдали пациентов с немного увеличенным уровнем ИФР-1 и достаточным подавлением СТГ в ходе ОГТТ, ни у одного из 42 пациентов не развилась акромегалия. Это позволило авторам утверждать, что снижение СТГ в ходе ОГТТ надежно исключает акромегалию [26].

Отсутствие подавления СТГ в ходе ОГТТ в сочетании с нормальным показателем ИФР-1 встречается у 9–39% пациентов. Хотя механизм такой дискордантности полностью не изучен, вероятно, уровень СТГ остается повышенным вследствие нарушенной регуляции секреции СТГ, которая не восстанавливается, несмотря на успешное лечение акромегалии [23].

Затруднения, которые возникают при интерпретации противоречивых данных лабораторных исследований, приводят к тому, что многие специалисты выбирают исследование ИФР-1 как единственный маркер активности акромегалии. Может, не следует вовсе оценивать уровень СТГ при акромегалии? Е.Н. Oldfield с коллегами показали, что при акромегалии у пациентов с одинако-

вым уровнем СТГ могут быть совершенно разные показатели ИФР-1 как до, так и после лечения, и нет линейной зависимости между этими показателями. И хотя ИФР-1 является интегрированным показателем повышенной секреции и действия СТГ, аденома гипофиза секретирует именно СТГ, а не ИФР-1. Авторы считают, что для того, чтобы оценить активность опухоли, необходимо обязательно исследовать уровень СТГ у пациентов с акромегалией [27].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЧИНЫ ДИСКОРДАНТНОСТИ СТГ И ИФР-1

При отсутствии очевидного объяснения противоречивых результатов СТГ и ИФР-1 необходимо помнить о наличии двух основных причин такой дискордантности: влияния лабораторных и биологических факторов.

Известно, что в сыворотке крови СТГ циркулирует в виде множества различных изоформ, фрагментов и молекулярных комплексов (гомо- и гетеродимеров и олигомеров). Изоформа весом 22 kDa составляет более 90% всех изоформ и лучше всего отражает общую секрецию СТГ гипофизом. Однако в реальной клинической практике многие лаборатории используют тестовые системы, распознающие более широкий спектр изоформ или вовсе не имеющие изоформной специфичности, что, в свою очередь, часто приводит к неверной интерпретации лабораторных показателей [28].

За последние десятилетия лабораторное тестирование СТГ прошло путь от относительно неспецифического радиоиммунного анализа до современного хемилюминесцентного высокочувствительного метода определения [8]. Эволюция аналитических методов привела к ужесточению целевых значений СТГ, что, естественно, отразилось на частоте дискордантных результатов. Так, процент несоответствия лабораторных показателей у пациентов, которым диагноз акромегалии был поставлен за последние 10 лет, оказался значительно выше, чем в случаях установления диагноза ранее 2011 г. В первую очередь это обусловлено недоступностью высокочувствительных тестов для определения концентрации гормонов и менее строгими критериями диагностики [25]. Так, до 1990-х гг. ремиссии акромегалии после проведенного лечения соответствовал базальный СТГ ниже 5 нг/мл [29]. С появлением новых методов анализа были предложены более низкие пороговые значения. В середине-конце 1990-х гг. базальный СТГ ниже 2,5 нг/мл и СТГ в ходе ОГТТ менее 2 нг/мл стали критериями успешного лечения [30]. В начале 2000-х гг. случайный уровень СТГ ниже 0,4 нг/мл или СТГ в ходе ОГТТ менее 1 нг/мл вместе с нормальным показателем ИФР-1 в соответствии с полом и возрастом были определены как критерии исключения акромегалии [31]. Десять лет спустя данные показатели были пересмотрены, и целевыми показателями после проведенного лечения стали считать случайный базальный уровень СТГ ниже 1 нг/мл и подавление СТГ в ходе ОГТТ менее 0,4 нг/мл при использовании высокочувствительных тестов в сочетании с нормальным ИФР-1. До настоящего времени, в том числе согласно международному консенсусу по диагностике и лечению акромегалии 2019 г., данные критерии не изменились [16].

Проблемы тест-систем в той же степени касаются и оценки уровня ИФР-1. Согласно данным А. Pokrajac et al. (2007), концентрация ИФР-1 у одного и того же больного колебалась в разных лабораториях в широком диапазоне, от 24,3 до 60,9 нмоль/л [32]. В крупном французском исследовании, проведенном среди 911 здоровых добровольцев, уровень ИФР-1, измеренный в 6 различных лабораториях, не совпадал в 38–70% случаев [33].

Тест-системы для определения уровня ИФР-1 также со временем были усовершенствованы. Переход от использования поликлональных антител к иммуноанализу на основе моноклональной сыворотки повысил не только чувствительность, но и специфичность тестов при исследовании ИФР-1. Из-за наличия белков, связывающих ИФР-1, применение высокочувствительных тестов играет ключевую роль в определении истинной концентрации данного показателя [34].

Современные подходы к определению ИФР-1 включают электрохемилюминесцентный или хемилюминесцентный иммуноанализ, при которых используют антитела для связывания антигенов, а также жидкостную хромато-масс-спектрометрию, определяющую концентрацию гормона на основе молекулярной массы за счет ионизации компонентов [35].

При сравнении данных методов в 24% было выявлено несоответствие лабораторных показателей. При масс-спектрометрии измеряется 1, наиболее распространенный ион ИФР-1, исключая варианты с другой молекулярной массой. В свою очередь, при иммуноанализе все типы ИФР-1 одинаково связываются антителами. Поэтому использование иммуноанализа приводило к получению более высоких уровней ИФР-1, а при масс-спектрометрии отмечались ложно заниженные результаты [34].

Кроме того, в разных лабораториях варьируют референсные интервалы, определение которых напрямую зависит от пола, индекса массы тела, региона проживания, приема фармакологических препаратов и наличия сопутствующей патологии у исследуемой популяции. Усредненный диапазон показателей ИФР-1, характеризующий «норму», должен устанавливаться на основе анализа результатов большой когорты пациентов, отобранных по определенным критериям [8].

Таким образом, рекомендуется использовать одну и ту же надежную лабораторию для оценки ИФР-1 на протяжении всего периода наблюдения за пациентом с акромегалией [35].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ДИСКОРДАНТНОСТИ СТГ И ИФР-1

При интерпретации лабораторных показателей необходимо учитывать, что многие физиологические и патологические состояния, гормоны и лекарственные препараты влияют на уровни СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови (табл. 1).

В частности, такие состояния, как пубертат, нервная анорексия, прием эстрогенов, гипертиреоз, сахарный диабет, ожирение, почечная недостаточность и хронический гепатит ассоциированы с отсутствием подавления СТГ в ходе ОГТТ [36].

Так, во время пубертата значительно повышаются уровни СТГ и ИФР-1, что затрудняет диагностику акромегалии у подростков. Такие состояния, как боль, занятия

Таблица 1. Влияние биологических факторов на концентрации СТГ и ИФР-1

Биологический фактор	СТГ	ИФР-1
Ожирение	↓	↓
Голодание	↑	↓
Нервная анорексия	↑	↓
Стресс	↑	↑↓
Пубертат	↑	↑
Беременность	↑	↓
Сон	↑	↑↓
Спорт	↑	↑↓
Сахарный диабет 1 типа	↑	↓
Почечная недостаточность	↑	↓
Печеночная недостаточность	↑	↓
Гипотиреоз	↓	↓
Гипертиреоз	↑	↑
Тестостерон	↑	↑
Оральные эстрогены	↑	↓
Системное воспаление	↑	↓
Беременность	↑	↑↓

↓ — снижение синтеза/секреции СТГ/ИФР-1; ↑ — повышение синтеза/секреции СТГ/ИФР-1; ↑↓ — противоречивые данные о влиянии фактора на СТГ/ИФР-1.

спортом, стресс, нервная анорексия, стимулируют выброс СТГ [8].

Значительное влияние на систему СТГ/ИФР-1 оказывают половые стероиды. Было показано, что тестостерон усиливает спонтанную секрецию СТГ. Напротив, эстрогены ослабляют действие СТГ, тем самым снижая продукцию ИФР-1. Рекомендовано с осторожностью интерпретировать результаты исследования СТГ и ИФР-1 у женщин, получающих оральные эстрогены в качестве заместительной гормональной терапии [7].

Беременность приводит к увеличению секреции СТГ и ИФР-1 из-за выработки большего количества биологически активного плацентарного гормона роста [28], однако концентрация ИФР-1 может снижаться при акромегалии во время беременности за счет высокого содержания эстрогенов.

Недостаток тиреоидных гормонов снижает концентрации СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови [37]. При гипертиреозе, наоборот, усиливается выброс СТГ [38]. Избыток тиреоидных гормонов также повышает содержание ИФР-1, однако его биологическая активность снижается в связи с увеличением концентрации ИФР-1-связывающих белков [37].

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа наблюдается повышение секреции гормона роста. При этом дефицит инсулина в воротной вене препятствует влиянию СТГ на печень и ведет к снижению продукции ИФР-1 [39]. Данные о влиянии сахарного диабета 2 типа на секрецию СТГ и ИФР-1 противоречивы. Спонтанная секреция СТГ может быть повышена, не изменяться или снижаться. Эти различия в большинстве случаев обусловлены наличием или отсутствием сопутствующего ожирения. Исследования с участием пациентов, имеющих индекс массы тела

более 30 кг/м², продемонстрировали снижение как спонтанной, так и стимулированной секреции СТГ у данной группы пациентов [40].

При снижении почечной функции может повышаться уровень СТГ вследствие снижения почечной деградации СТГ и устойчивости рецепторов к его воздействию. В дополнение к этому снижается клиренс ИФР-1-связывающих белков, что приводит к снижению биологической активности ИФР-1 [41].

При печеночной недостаточности наблюдается снижение синтеза ИФР-1 в печени, что влечет за собой увеличение секреции СТГ за счет механизма отрицательной обратной связи [42].

Ложное снижение уровня ИФР-1 (вплоть до нормальных значений, соответствующих полу и возрасту) возникает при голодании и злоупотреблении алкоголем [16].

ДИСКОРДАНТНОСТЬ СТГ И ИФР-1 ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

Большинству пациентов с акромегалией транссфеноидальная аденомэктомия рекомендована в качестве первого метода лечения [3]. Уровень ИФР-1 для надежного определения ремиссии заболевания должен оцениваться как минимум через 3 мес после операции, так как для нормализации данного показателя необходимо время [43]. СТГ в ходе ОГТТ в послеоперационном периоде менее 1 нг/мл, а при использовании высокочувствительного метода исследования — менее 0,4 нг/мл является критерием послеоперационной ремиссии [16].

Однако если пациенты до операции получали аналог соматостатина, эти данные следует интерпретировать с осторожностью [44].

Тщательный мониторинг требуется пациентам, имеющим дискордантные показатели СТГ и ИФР-1 через 3 мес после операции. Чаще всего наблюдается подавление СТГ при сохранении повышения уровня ИФР-1, но и обратное расхождение тоже встречается. Последний консенсус по лечению акромегалии рекомендует ориентироваться в большей степени на уровень ИФР-1 у таких пациентов [16]. Предполагается, что полиморфизм рецептора гормона роста (d3-GHR) влияет на дискордантность СТГ и ИФР-1 во время лечения акромегалии. Так, в исследовании A. Bianchi и соавт. 20% пациентов имели несоответствие лабораторных показателей в послеоперационном периоде, и у 71% из них был обнаружен d3-GHR [45].

В исследование, опубликованное в 2004 г., были включены 110 пациентов с акромегалией после проведенной транссфеноидальной аденомэктомии. Из них 76 человек имели полную ремиссию заболевания. Однако у 34% из них наблюдались дискордантные показатели (ИФР-1 в пределах референса при отсутствии адекватного подавления СТГ в ходе ОГТТ). Авторы продемонстрировали, что при длительном наблюдении за этой группой пациентов нецелевой уровень СТГ был связан с более высокой частотой рецидива акромегалии [46].

В ретроспективное исследование T. Graillon и соавт., опубликованное в 2020 г., были включены 167 пациентов, оперированных по поводу впервые выявленной акромегалии в период с 1997 по 2014 гг. Данная группа не получала терапию аналогами соматостатина за месяц

до нейрохирургического лечения. Оценка показателей ИФР-1, СТГ в ходе ОГТТ проводилась в раннем послеоперационном периоде (7 дней после операции), через 3 мес, через год и затем ежегодно.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от соответствия уровней ИФР-1 и СТГ/СТГ в ходе ОГТТ и необходимости в дополнительном лечении. Очевидно, что наиболее стойкая ремиссия была отмечена у пациентов с нормальным уровнем ИФР-1 и адекватным подавлением СТГ в ходе ОГТТ (менее 0,4 нг/мл) или средним уровнем СТГ менее 1 нг/мл. А самой трудной для наблюдения стала группа пациентов с дискордантными показателями СТГ и ИФР-1, которая наблюдалась без дополнительного лечения акромегалии. Тем не менее 50% пациентов с несоответствующими данными СТГ и ИФР-1 достигли стойкой послеоперационной ремиссии заболевания в течение года без дополнительной терапии, у 10% была однозначно установлена активная стадия, у оставшихся пациентов дискордантность сохранялась более 1 года после нейрохирургического лечения. Вопрос о тактике ведения таких пациентов остается на данный момент нерешенным [47].

ДИСКОРДАНТНОСТЬ СТГ И ИФР-1 НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АКРОМЕГАЛИИ

Медикаментозное лечение в качестве 2-й линии терапии рекомендовано всем пациентам, не достигшим ремиссии акромегалии после оперативного вмешательства. Как основной метод лечения консервативная терапия может быть предложена пациентам, имеющим противопоказания к транссфеноидальной аденомэктомии, или в случае отказа от хирургического лечения [3].

В исследовании J. Dal, опубликованном в 2017 г., показано, что повышенный уровень базального СТГ и отсутствие его подавления в ходе ОГТТ преобладают у пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина, по сравнению с послеоперационными пациентами [48]. К сходным выводам пришли и J.D. Carmichael с коллегами в своей работе, включившей 166 пациентов с акромегалией. Противоречивые результаты ИФР-1 и СТГ в ходе ОГТТ наблюдались у 33% больных после проведенного нейрохирургического лечения, не получающих медикаментозную терапию, у 48% пациентов, находящихся на терапии аналогами соматостатина, и у 18% на фоне лечения агонистами дофаминовых рецепторов. На фоне терапии аналогами соматостатина преобладали несоответствие нормального уровня ИФР-1 и отсутствие подавления СТГ в ходе ОГТТ (42%) по сравнению с повышенным ИФР-1 и адекватным снижением СТГ (6%) [44].

В то время как другие авторы на основе данных бельгийского регистра пациентов с акромегалией, наоборот, чаще демонстрировали высокие цифры ИФР-1 при нормальных показателях СТГ (24%) по сравнению с обратной дискордантностью (11%) [22]. Различные пороговые значения СТГ для установления активности заболевания и неоднородные выборки пациентов могут объяснить широкий разброс частоты и преобладание одного или другого типа дискордантности в разных работах. Тем не менее целесообразность применения СТГ в ходе ОГТТ на фоне терапии аналогами соматостатина подвергается сомнению в последнее время [44].

Дискордантные результаты обычно приводят к увеличению дозы аналогов соматостатина и, соответственно, к улучшению биохимического контроля акромегалии [48]. Однако нельзя исключить, что при нормализации уровня ИФР-1 на фоне терапии аналогами соматостатина сохраняется избыточная секреция СТГ, что требует другого терапевтического подхода [49].

Вторая линия медикаментозной терапии акромегалии — это применение антагониста рецептора СТГ (пэгвисоманта). Препарат показан в первую очередь пациентам, у которых хирургическое лечение оказалось неэффективным и продемонстрирована резистентность к терапии аналогами соматостатина [3]. Пэгвисомант, блокируя действие эндогенного СТГ на рецепторном уровне, снижает продукцию ИФР-1, тем самым уменьшая выраженность клинических проявлений и развитие осложнений, связанных с акромегалией. Так как препарат напрямую не влияет на повышенную секрецию гормона роста, измерение уровня СТГ, базального и в ходе ОГТТ, и исследование причин выявления дискордантных результатов в данном случае нецелесообразно [50]. Кроме того, у пациентов, получающих пэгвисомант, невозможно измерить истинную концентрацию СТГ. В зависимости от тест-системы наличие пэгвисоманта в сыворотке крови может приводить к ложноположительным или ложноотрицательным показаниям СТГ [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике интерпретация противоречивых лабораторных данных СТГ и ИФР-1 часто осложняет специалистам выбор дальнейшей тактики ведения пациентов с акромегалией. К сожалению, на данный

момент нет единого объяснения дискордантности СТГ и ИФР-1 и единого подхода к принятию врачебного решения. Понимание того, что пороговые значения и референсные интервалы гормональных показателей напрямую зависят от аналитических методов, используемых различными лабораториями, должно способствовать созданию единых критериев для оценки уровня исследуемых показателей. Кроме того, специалисту необходимо учитывать широкий спектр физиологических и патологических факторов, лекарственных препаратов, влияющих на уровни СТГ и ИФР-1.

Таким образом, при ведении пациентов с акромегалией особенно важно применение комплексного подхода: важно не только верно интерпретировать лабораторные показатели, но и принимать во внимание такие параметры, как возраст пациента, размер опухоли, степень ее инвазии, наличие осложнений и сопутствующей патологии. В связи с этим актуальным остается вопрос поиска новых биомаркеров, отражающих биохимическую активность заболевания и способных предсказать чувствительность к различным видам лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-15-00398).

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
2. 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 ZE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the united Russian registry of patients with pituitary tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93-103 (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl1033>
3. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
4. Fleseriu M, Beverly Biller M, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24:1-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
5. Machado EO, Taboada GF, Neto LV, et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegals at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18(5):389-393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.02.001>
6. Sherlock M, Toogood AA. Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-I axis. *Pituitary*. 2007;10(2):189-203. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0039-5>
7. Murray PG, Higham CE, Clayton PE. The hypothalamo-GH axis: The past 60 years. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T123-T140. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0120>
8. Schilbach K, Bidlingmaier M. Laboratory investigations in the diagnosis and follow-up of GH-related disorders. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(6):618-629. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-399700000192>
9. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13(4):113-170. doi: [https://doi.org/10.1016/S1096-6374\(03\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S1096-6374(03)00038-8)
10. Vestergaard PF, Hansen M, Frydyst J, et al. Serum levels of bioactive IGF1 and physiological markers of ageing in healthy adults. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):229-236. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0661>
11. Rotwein P. Large-scale analysis of variation in the insulin-like growth factor family in humans reveals rare disease links and common polymorphisms. *J Biol Chem*. 2017;292(22):9252-9261. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.783639>
12. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // *Проблемы Эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 4-18. [Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LY, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4-18 (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>
13. Penalva A, Burguera B, Cusahie 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>
14. Молитвословова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении // *Проблемы Эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №1. — С. 46-59. [Molitvoslovova NN. Acromegaly: recent progress in diagnostics and treatment. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):46-59 (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157146-59>

15. Occhi G, Losa M, Albiger N, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor is overexpressed amongst GNAS1 mutation-negative somatotropinomas and drives growth hormone (GH)-promoter activity in GH3 cells. *J Neuroendocrinol.* 2011;23(7):641-649. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02155.x>
16. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667-678. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>
17. 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>
18. Paisley AN, Hayden K, Ellis A, et al. Pegvisomant interference in GH assays results in underestimation of GH levels. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(3):315-319. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02341>
19. Присялковская Е.Г., Османова П.О., Мамедова Е.О., и др. Прогностические биомаркеры в лечении акромегалии: обзор литературы // *Вестник РАМН.* — 2019. — Т. 74. — №6. — С. 430-440. [Przhyalkovskaya EG, Osmanova PO, Mamedova EO, et al. Predictive Biomarkers in the Treatment of Acromegaly: A Review of the Literature. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(6):430-440 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1181>
20. Capatina C, Wass JAH. Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T141-T160. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0109>
21. Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB, et al. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naïve to medical therapy and radiation: What to follow, GH or IGF-1 values? *Pituitary.* 2012;15(4):562-570. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0369-1>
22. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, et al. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1324-1330. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2104>
23. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):166. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2009.03556.X>
24. Kanakis GA, Chrisoulidou A, Bargiata A, et al. The ongoing challenge of discrepant growth hormone and insulin-like growth factor I results in the evaluation of treated acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(5):681-688. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13129>
25. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, et 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>
26. Rosario PW, Calsolari MR. Elevated IGF-1 with GH suppression after an oral glucose overload: Incipient acromegaly or false-positive IGF-1? *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):510-514. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000193>
27. Oldfield EH, Jane JA, Thorner MO, et al. Correlation between GH and IGF-1 during treatment for Acromegaly. *J Neurosurg.* 2017;126(6):1959-1966. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS161123>
28. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira Jr A, Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0068-1>
29. Lindholm J, Giwercman B, Giwercman A, et al. Investigation of the criteria for assessing the outcome of treatment in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27(5):553-562. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb01185.x>
30. Melmed S, Ho K, Klibanski A, et al. Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3395-3402. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.12.8530571>
31. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526-529. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6363>
32. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, et al. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(1):65-70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02836.x>
33. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(9):3450-3458. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>
34. Bonert V, Carmichael J, Wu Z, et al. Discordance between mass spectrometry and immunometric IGF-1 assay in pituitary disease: a prospective study. *Pituitary.* 2018;21(1):65-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0849-z>
35. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, et al. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med.* 2021;10(5):1-8. doi: <https://doi.org/10.3390/JCM10051147>
36. 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>
37. Miell JP, Taylor AM, Zini M, et al. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone- and IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):950-955. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.4.7682563>
38. Iranmanesh A, Lizarralde G, Gohnson M, et al. Nature of altered growth hormone secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):108-115. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-108>
39. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, et al. Insulin Regulation of Human Hepatic Growth Hormone Receptors: Divergent Effects on Biosynthesis and Surface Translocation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4712-4720. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7017>
40. 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](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90273-9)
41. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev.* 2014;35(2):234-281. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1071>
42. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1308. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
43. Buttan A, Mamelak AN. Endocrine Outcomes After Pituitary Surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):491-498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.05.009>
44. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, et al. The Utility of Oral Glucose Tolerance Testing for Diagnosis and Assessment of Treatment Outcomes in 166 Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):523-527. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1371>
45. Bianchi A, Giustina A, Cimino V, et al. Influence of growth hormone receptor d3 and full-length isoforms on biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2015-2022. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1337>
46. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, et al. Significance of "Abnormal" Nadir Growth Hormone Levels after Oral Glucose in Postoperative Patients with Acromegaly in Remission with Normal Insulin-Like Growth Factor-I Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):495-500. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031316>
47. Graillon T, Castinetti F, Boucekine M, et al. Fluctuation analysis of postoperative secretory status in patients operated for acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(1):11-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.11.002>
48. Dal J, Klose M, Heck A, et al. Targeting either GH or IGF-I during somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly: A randomized multicentre study. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):65-74. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-17-0546>
49. Kuker AP, Shen W, Jin Z, et al. Body Composition Changes with Long-term Pegvisomant Therapy of Acromegaly. *J Endocr Soc.* 2021;5(3):1-12. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab004>
50. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>

Рукопись получена: 25.07.2021. Одобрена к публикации: 16.12.2021. Опубликовано online: 28.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сахнова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Sakhnova, MD];** адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-5323>; SPIN-код: 4777-7937; e-mail: katerisaa_29@mail.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Сахнова Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Дискордантные показатели инсулиноподобного фактора роста 1 и соматотропного гормона в диагностике и мониторинге акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 40-48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12791>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sakhnova EE, Przhiyalkovskaya EG, Belaya ZE, Melnichenko GA. Discordant parameters of insulin-like growth factor 1 and growth hormone in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):40-48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12791>

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА: ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

© Е.В. Иванникова¹, М.В. Алташина², Е.А. Трошина²

¹ Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Кетогенная диета уже более 100 лет весьма успешно применяется с целью компенсации течения ряда тяжелых неврологических заболеваний. В последние годы стремительно растущее число пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа заставляет искать новые эффективные способы снижения массы тела. Применение кетогенной или низкоуглеводной диеты в данном ключе вызывает повышенный интерес как среди врачей, так и населения в целом. Более того, публикации результатов новых исследований позволяют предположить, что подобный рацион может играть терапевтическую роль не только при ожирении, но и при других патологиях, например, синдроме поликистозных яичников или злокачественных новообразованиях. Тем не менее данная модель питания с резким ограничением доли углеводов на фоне повышенного содержания жира не является сбалансированной, а долгосрочная безопасность ее применения, как и влияние в первую очередь на риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, до сих пор остаются малоизученными. В данной статье представлены описание различных вариантов кетогенной диеты, механизм ее действия, а также результаты наблюдения пациентов на фоне низкоуглеводного рациона как в краткосрочном периоде, так и с оценкой отдаленных последствий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: низкоуглеводная диета; кетогенная диета, кетодиета; углеводы; сердечно-сосудистые заболевания.

THE KETOGENIC DIET: HISTORY, MECHANISM OF ACTION, INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS

© Ekaterina V. Ivannikova^{1*}, Marina V. Altashina², Ekaterina A. Troshina²

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Low-carb diets have been successfully used to alleviate a number of severe neurological diseases for about 100 years. The publication of the results of new studies suggesting that this type of diet may play a therapeutic role in other pathologies such as diabetes, obesity, polycystic ovary syndrome, and oncology is of particular interest for both doctors and the public. However, the long-term safety of using a low-carb or ketogenic diet, as well as its impact, primarily on the risks of developing cardiovascular diseases, remains poorly studied. This article presents the results of observation of patients against the background of a low-carbohydrate diet, both in the short-term perspective as well as provides an assessment of its long-term consequences.

KEYWORDS: low carb diet; keto diet; ketogenic diet; carbohydrates; cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что для снижения массы тела достаточно сократить потребление энергии и увеличить ее расход. При внешней легкости этот шаг представляет собой трудно решаемую задачу: за последние 40 лет число людей с ожирением возросло в 2 раза [1]. Доказано, что для эффективного снижения веса необходим междисциплинарный подход: лечение должно включать индивидуальный подбор питания, применение психотерапевтических техник изменения пищевого поведения, различные терапевтические и хирургические методы [2]. Несмотря на существующие лечебные программы, только 20% людей способны достичь цели и поддерживать 10% снижение веса в течение года, большинство же возвращаются к исходным данным в среднем за 3–5 лет [2]. Одним

из спорных вопросов является выбор рациона, поскольку до сих пор нет однозначного мнения о том, какой диетический протокол самый эффективный и безопасный как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [3]. Ранее наиболее часто рекомендации по питанию пациентам с ожирением включали в себя относительно высокое содержание трудноусвояемых углеводов на фоне сниженной доли жира. Однако, согласно некоторым исследованиям, ограничительные режимы питания приводят лишь к умеренному и непродолжительному успеху, поскольку для большинства пациентов придерживаться подобных моделей питания длительное время проблематично. В связи с чем в последние годы поиск «универсальной» диеты приобрел направленность в сторону снижения потребления углеводов.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по содержанию нутриентов, питание взрослого человека должно состоять на 55–75% из углеводов, 10–15% белков и 15–30% жиров [4]. Считается, что такие пропорции удовлетворяют потребность в макроэлементах человека среднего возраста с умеренным уровнем физической активности без тяжелых сопутствующих заболеваний. Кетогенная диета (КД) представляет собой лечебный рацион с потреблением углеводов ниже рекомендованных 50–75% (обычно ниже 150 г углеводов в день или 13% общего потребления энергии, по данным разных источников) и относительным увеличением доли жира (может достигать 70–80%) и белка (как правило, 10–20%) [5]. Примерный расчет для рациона на 2000 калорий представляет собой 165 г жира, 40 г углеводов и 75 г белка. Тем не менее КД не следует рассматривать как диету с высоким содержанием белка, поскольку его ежедневное потребление составляет примерно 1,2–1,5 г/кг идеальной массы тела, что не превышает норму потребления белка взрослого человека.

Следует отметить, что «стандартной» схемы КД с определенным соотношением между белками, жирами и углеводами в настоящее время не существует. В литературе отмечается некоторая путаница с определением КД, поскольку многие исследователи предлагают разделять на кетогенные низкоуглеводные диеты, включающие 50–150 г углеводов, и кетогенные, которые содержат 50 г углеводов максимум [6].

Подобное деление обусловлено прежде всего разной эффективностью применения вариантов КД при лечении ожирения. Так, в ходе проведения сравнительного мета-анализа значительной разницы по динамике снижения веса на фоне низкоуглеводного (где углеводы составили до 45% суточной калорийности) и стандартного рациона получено не было, в отличие от данных пациентов с более значимым (до 50 г/сут) ограничением углеводов [5]. Однако необходимо учитывать, что проводить подобные исследования весьма сложно прежде всего из-за отсутствия возможности контроля соблюдения участниками рекомендаций по питанию. Еще сложнее интерпретировать полученные результаты, поскольку проведение количественной оценки потери жировой ткани может проводиться различными методами с неодинаковой чувствительностью.

Золотым стандартом оценки доли жировой и тощей массы тела является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) в режиме Total Body [7]. Однако, часто применяются и другие методы: антропометрический и метод непрямой калориметрии, а также инструментальная диагностика: биоимпедансометрия, компьютерная и магнитно-резонансная томография. При этом некоторые авторы считают, что даже таким высокоточным методам, как DXA, может не хватать чувствительности для фиксирования минимальных изменений объема жировой ткани [8]. Этот момент может играть важную роль при проведении сравнительной оценки эффективности диет с разной углеводной нагрузкой. Особое внимание стоит уделить и срокам наблюдения пациентов, поскольку только недавно стали появляться данные долгосрочного наблюдения приверженцев разных вариантов питания [9].

ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ

Первые данные о терапевтическом эффекте КД были опубликованы в 1797 г. при описании ее успешного применения у солдат, больных сахарным диабетом (СД) и проявлениями глюкозурии [10]. Рацион состоял из «молока, известковой воды (limewater), хлеба с маслом, кровяной колбасы, мяса и топленого жира». Интересны упоминания родственника хорошо известного всем эндокринологом Фредерика Бантинга (Frederick Banting), Уильяма Бантинга (William Banting) [11]. В своем «письме о тучности, адресованном общественности» от 1864 г. имеющий ожирение, однако успешно похудевший Уильям Бантинг (William Banting) описывал свою диету с ограничением потребления «хлеба, масла, сахара, пива и картофеля». Письмо стало настолько популярно, что даже появился термин «banting», означающий отказ от чего-то вкусного. В шведском языке «banta» по-прежнему является основным глаголом, который переводится как «сидеть на голодной диете».

В 1921 г. Роллин Тернер Вудьят (R. T. Woodyatt) сообщил, что на фоне голодания и высокожировой диеты наблюдалось накопление кетоновых тел (КТ). На основе этих данных Рассел Морс Уайлдер (Russell Morse Wilder) впервые ввел термин «кетогенная диета» для высокожирового рациона (60–75% жира, 15–30% белка, 10% углеводов) как одного из возможных методов лечения эпилепсии за счет увеличения циркулирующих КТ, обладающих противосудорожным эффектом [12]. С древних времен было известно, что длительное голодание или «водная диета» могут приводить к снижению частоты припадков при эпилепсии [13]. Возможно, самым первым упоминанием о подобном действии низкоуглеводного рациона (по сути голодания) является описанное в Новом Завете «чудесное» исцеление (Новый Завет, Матфея 17: 14–21).

Когда они пришли к народу, то подошел к Нему человек и, преклоняя пред Ним колени,

сказал: Господи! помилуй сына моего; он в новолуния беснуется и тяжко страдает, ибо часто бросается в огонь и часто в воду,

я приводил его к ученикам Твоим, и они не могли исцелить его.

Иисус же, отвечая, сказал: о, род неверный и развращенный! доколе буду с вами? доколе буду терпеть вас? приведите его ко Мне сюда.

И запретил ему Иисус, и бес вышел из него; и отрок исцелился в тот час.

Тогда ученики, приступив к Иисусу наедине, сказали: почему мы не могли изгнать его?

Иисус же сказал им: по неверию вашему; ибо истинно говорю вам: если вы будете иметь веру с горчичное зерно и скажете горе сей: «перейди отсюда туда», и она перейдет; и ничего не будет невозможного для вас;

сей же род изгоняется только молитвою и постом.

Педиатр Муни Густав Петерман (Mynie Gustav Peterman) предложил применять принцип КД и у детей из расчета 1 г белка на 1 кг массы тела и не более 10–15 г углеводов в день [13]. Диета оказалась весьма успешной: в 1925 г. автор сообщил, что у 95% из 37 маленьких пациентов приступы наблюдались реже, а у 60% вообще прекратились. К 1930 г. был накоплен опыт наблюдения уже

около 100 подростков и взрослых. Однако были отмечены не только положительные эффекты КД (улучшение концентрации внимания, поведения и сна), но и побочные (тошнота и рвота из-за избыточного кетоза), в связи с чем появление противосудорожных препаратов в 1940-х гг. отодвинуло терапию КД на второй план. Лишь в 1990-х гг. КД вновь стала применяться в качестве одного из способов лечения тяжелых форм эпилепсий и других неврологических заболеваний. Снижение частоты приступов на фоне КД, согласно результатам некоторых исследований, может достигать 24% [14].

ВАРИАНТЫ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ

В настоящее время наряду с оригинальной КД существует несколько модификаций, таких как диеты low-carbohydrate-high-fat и moderate-carbohydrate. Кроме того, Джорджем Л. Блэкберном (George L. Blackburn) была введена концепция «модифицированной диеты с сохранением белка» (protein-sparing modified fast (PSMF)) — строгого ограничительного режима питания (менее 800 ккал в сутки), основанного в первую очередь на потреблении минимального количества белка, необходимого для сохранения безжировой массы тела и нацеленного на достижение быстрой потери веса.

Далее — подробнее о наиболее популярных вариантах КД (табл. 1).

VLCKD (very low carb ketogenic diet) —

КД с очень низким содержанием углеводов

Первоначально классический вариант КД был основан на принципе 4:1, где преобладающим источником энергии являлись жиры (более 90% суточной калорийности на фоне потребления 7% белков и 3% углеводов). Все варианты VLCKD, независимо от того, включают ли они производные животного или растительного происхождения, основаны на строгом ограничении общего потребления углеводов менее 50 г/день. Количество белка ограничено до 1 г/кг массы тела у большинства пациентов и 1,5 г/кг массы тела при активной физической нагрузке [15], то есть практически не отличается от рекомендованных порций. Использование сливок, мороженого и молока не рекомендуется из-за более высокого содержания лактозы. В программах часто предлагается говядина травяного откорма и домашняя птица свободного выгула, которые содержат немного больше ω -3 полиненасыщенных жиров, чем выращенные

на зерновом корме, рыба (преимущественно выловленная в холодных водах). Допустимы небольшие порции некоторых фруктов и ягод. Хотя ряд программ и допускает потребление малыми порциями крепких спиртных напитков, низкоуглеводных вин или пива, большинство же рекомендуют их ограничить, как и напитки с добавлением подсластителей.

LCHF (low-carbohydrate-high-fat) —

низкоуглеводная КД, богатая жирами

Для LCHF характерно наличие менее 20–26% углеводов от суточной калорийности на фоне потребления более 50% жиров и белков. Под строгим запретом потребление картофеля, риса, хлеба, продуктов на основе муки и кукурузы (в том числе печенья, десертов), сухофруктов, сладких напитков, масел с высоким содержанием ω -6 полиненасыщенных жирных кислот (например, кукурузного, подсолнечного, сафлорового, соевого и арахисового). Допустимы фасоль, чечевица, орехи, фрукты и даже шоколад, но с высоким содержанием какао-бобов (от 65 до 90%)

Moderate-carbohydrate —

КД со средним потреблением углеводов

По данным различных источников, в данной диете рекомендуется большее потребление белковой пищи на фоне небольшого содержания в пище насыщенных жиров, свежих овощей и цельнозерновых продуктов. Белки предпочтительно растительного происхождения (10–30% от суточной калорийности).

Также в отдельных источниках упоминается модифицированная диета Аткинса (MAD), диета со средней длиной цепи триглицеридов (MCT) и КД с низким гликемическим индексом (LGI) [16].

Несмотря на некоторые различия, все низкоуглеводные диеты приводят к аналогичным изменениям гомеостаза.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ

Строгое ограничение углеводов в рационе оказывает заметные эффекты на метаболизм и вызывает так называемый «физиологический кетоз» (в отличие от патологического диабетического кетоацидоза) [17]. После нескольких дней голодания или диеты с резким ограничением углеводов (менее 20 г в день) запасы глюкозы в организме становятся недостаточными для производства оксалоацетата

Таблица 1. Условная классификация вариантов кетогенных диет

Название	Содержание углеводов*	Содержание белков*	Содержание жиров*
VLCKD или VLCD с очень низким содержанием углеводов	<10% 20–50 г/сут	10% 1,2–1,5 г/кг	70–80%
LCD или LCHF низкоуглеводная, богатая жирами	<10–26% >50, но <130 г/сут	10–30%	25–45%
Moderate-carbohydrate среднее потребление углеводов	26–44% 100–170 г/сут	10–30%	25–35%
Классическая КД	3%	7% *	90%

*от суточной калорийности.

и окисления жиров в цикле Кребса. Поскольку единственным «топливом» для центральной нервной системы (ЦНС) человека является глюкоза (жирные кислоты в этом качестве выступать не могут, так как не проникают через гематоэнцефалический барьер), в данной ситуации необходим альтернативный источник энергии [18]. Из периферических жировых отложений мобилизуются свободные жирные кислоты (СЖК). Попадая в печень, СЖК подвергаются митохондриальному β -окислению с образованием ацетоацетил-КоА и, в конечном итоге, КТ, объединяющих ацетоацетат, ацетон и β -гидроксипутират (β -НВ) [19, 20]. Традиционно β -НВ рассматривается как главный фактор терапевтического эффекта от терапии КД, который оказывает плейотропное действие и считается индикатором кетоза. Важно подчеркнуть, что печень производит КТ, но не может их использовать из-за отсутствия фермента 3-кетонацил-КоА-трансферазы, необходимого для преобразования ацетоацетата в ацетоацетил-КоА. После секреции в кровоток β -НВ становится основным источником энергии для клеток головного мозга и других тканей, где он снова превращается в ацетил-КоА и вступает в цикл Кребса [21]. β -НВ также играет роль в синтезе холестерина и липогенезе *de novo* и, согласно новым данным, в процессах, влияющих на транскрипцию генов и окислительный стресс.

Присутствие избытка КТ в крови и их выведение с мочой вызывает кетонемия и кетонурию. В нормальных условиях концентрация КТ очень низка ($<0,3$ ммоль/л) по сравнению с глюкозой (примерно 4 ммоль/л), и, поскольку глюкоза и КТ имеют аналогичный K_m (или константу Михаэлиса–Ментен) для транспорта глюкозы в мозг, КТ начинают использоваться в качестве источника энергии в ЦНС и других тканях, когда они достигают концентрации около 4 ммоль/л, что близко к K_m для транспортера монокарбоксилата [22]. При этом гликемия остается в пределах физиологической нормы. Фактически глюкоза образуется из двух источников: в первые дни КД основным источником глюкозы является неоглюкогенез из аминокислот, впоследствии на первый план выходит глицерин, высвобождаемый в результате лизиса триглицеридов (ТГ) [23].

Во время физиологического кетоза кетонемия достигает максимального уровня 7–8 ммоль/л без изменения рН, тогда как при диабетическом кетоацидозе она может превышать 20 ммоль/л с сопутствующим снижением рН крови. Уровни КТ в крови у здоровых людей не превышают 8 ммоль/л именно потому, что ЦНС и другие ткани используют кетоны для получения энергии вместо глюкозы.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ

Изначально КД была предложена в качестве немедикаментозной сопутствующей терапии ряда неврологических заболеваний, впоследствии список показаний расширился. Согласно рекомендациям Ассоциации Диетологов Италии (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica) [5], назначение КД возможно в следующих случаях:

- при наличии морбидного ожирения и/или ожирения с множественными осложнениями (СД 2 типа, дислипидемия, гипертония, синдром обструктивного апноэ во сне, тяжелая артропатия);

- в предоперационном периоде перед бариатрической операцией;
- пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нуждающимся в быстрой потере веса;
- при детском ожирении, связанном с эпилепсией и/или высоким уровнем инсулинорезистентности и/или сопутствующих заболеваний, не поддающихся другим методам коррекции;
- при неалкогольной жировой болезни печени;
- при лекарственной эпилепсии, синдроме Леннокса–Гастро, миоклонико-астатической эпилепсии, дефиците переносчика глюкозы типа 1, дефиците пируватдегидрогеназного комплекса, дефиците фосфофруктокиназы.

Ряд авторов относят к показаниям для КД также наличие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), врожденного гиперинсулинизма, болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера (БА), бокового амиотрофического склероза, мигрени, нарколепсии, депрессии, аутизма, травмы и ишемии, рака/злокачественных новообразований [23].

Однако, несмотря на растущую популярность, мнение исследователей о целесообразности и безопасности применения КД неоднозначно. Например, Европейская ассоциация по изучению ожирения (The European Association for the Study of Obesity, EASO) подчеркивает, что КД может быть использована только как часть комплексной программы с обязательным регулярным наблюдением специалиста в области питания и диетологии [5].

Согласно руководству Национального института здравоохранения и качества ухода Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), КД следует применять не более 12 нед (непрерывно или периодически) также с обязательным постоянным лабораторным (общий и биохимический анализы крови, тиреотропный гормон, витамин D 25(ОН), общий анализ мочи (с определением кетонурии и микроальбуминурии)) и клиническим контролем [24].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ

КД — модель питания, вызывающая кетоз, что может привести к развитию определенных осложнений и ограничений в ее применении, в том числе и при следующих заболеваниях:

- СД 1 типа, LADA;
- СД 2 типа инсулинзависимый или на фоне терапии ингибиторами котранспортера натрия/глюкозы 2 (SGLT2) (риск эугликемического диабетического кетоацидоза);
- печеночная недостаточность;
- почечная недостаточность и хроническая болезнь почек средней и тяжелой степени (ХБП);
- сердечная недостаточность (NYHA III–IV) и нарушения сердечного ритма;
- нестабильная стенокардия, недавний инсульт или инфаркт миокарда (<12 мес);
- дыхательная недостаточность;
- наличие психических расстройств;
- злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами;

- редкие заболевания: порфирия, дефицит карнитина, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы, дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы, нарушения β -окисления митохондриальных жирных кислот, дефицит пируваткарбоксилазы;
- в течение 48 ч до плановой операции и в периоперационный период;
- также КД не рекомендуется назначать детям и подросткам (кроме случаев применения КД в комплексном лечении неврологических заболеваний), при беременности и лактации.

Среди побочных эффектов КД выделяют кратковременные, появляющиеся в первые дни после изменения рациона, и долговременные, развитие которых происходит через несколько месяцев. В следующем разделе приведены наиболее значимые последствия КД на организм.

ВЛИЯНИЕ НА РАЗЛИЧНЫЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ

Нервная система

Эпизодические и пароксизмальные расстройства

Растущее количество данных клинических исследований уже более 50 лет свидетельствует о том, что КД может способствовать улучшению течения ряда неврологических заболеваний, в частности у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией и эпилептическим статусом.

В метаанализе 2015 г. результатов 12 исследований (270 пациентов) применения различных вариантов КД получены данные о терапевтическом эффекте при лекарственно-устойчивой эпилепсии у 13–70% пациентов [25]. Аналогичные результаты были получены при анализе данных регистра в период с 1946 по 2019 гг., куда вошли 13 исследований (932 участника: 711 детей (от 4 мес до 18 лет) и 221 взрослый (от 16 лет и старше)) [26]. Авторы сделали вывод о наличии эффективности применения КД у детей с лекарственно-устойчивой эпилепсией, однако в связи с ограниченным количеством исследований и их небольшой выборкой, доказательств использования КД у взрослых недостаточно. Основываясь на данных наблюдательных исследований, большинство авторов считают, что классический протокол КД снижает проявления судорожного синдрома на $\geq 50\%$ у 22–70% пациентов, комбинированный — на $\geq 50\%$ у 12–67% пациентов, предполагая, что наиболее эффективным применение КД может быть у пациентов с генерализованной эпилепсией [27] (табл. 2).

Интересен опыт использования КД в педиатрии. Недавний отчет показывает, что при сопутствующей неврологической патологии применение КД относительно безопасно и эффективно даже для младенцев в возрасте от 6 нед [28, 29]. Однако авторами настоятельно рекомендуется посетить лечащего врача для определения типа(ов) припадков и исключения метаболических нарушений, которые могут стать противопоказанием для назначения КД. Результаты применения КД при эпилепсии подтвердили данные более ранних исследований о положительном терапевтическом эффекте. Так, метаанализ 7 исследований с уча-

стием 427 детей и подростков, больных эпилепсией, продемонстрировал достоверное снижение количества приступов в среднем до 85% через 3 мес соблюдения КД [29], но на фоне развития большого количества побочных эффектов. Однако авторы подчеркивают, что ни в одном исследовании не оценивались качество жизни, степень изменения когнитивных или поведенческих функций на фоне КД. Изучение этого аспекта имеет важное значение, например, в исследованиях *in vivo* ученые Калифорнийского университета в 2021 г. получили данные о негативном влиянии КД на когнитивные способности мышей в условиях гипоксии [30]. При этом полученные результаты несколько противоречат метаанализу данных 24 исследований ($n=1221$), куда вошли и пациенты с БА и БП [31].

Дегенеративные болезни центральной нервной системы

Учитывая существенную роль дисфункции митохондрий и нарушения обмена углеводов в теориях патогенеза БА, можно предположить определенный терапевтический эффект КД и при подобной патологии.

За последние 15 лет опубликовано несколько работ, где авторы наблюдали благоприятное влияние КД на моторные и немоторные симптомы БП [31, 32]. При БП есть ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения: предположение, что кетоны, усиливая митохондриальное окислительное фосфорилирование и стимулируя биогенез митохондрий, могут оказывать положительный терапевтический эффект на метаболизм центральных и периферических нейронов [32]; в противовес же выступают сведения, что на высокоуглеводном рационе наблюдается повышение уровня дофамина в головном мозге и спинномозговой жидкости. Так, на фоне КД в течение не менее 6–8 нед у 47 (исследование завершили 38) пациентов с БП было выявлено значительное улучшение памяти ($p=0,03$), двигательных и немоторных функций ($p<0,001$) [31, 32].

В первом рандомизированном контролируемом исследовании применения КД у 20 больных БА было продемонстрировано улучшение краткосрочных когнитивных функций (проводилась оценка внимания, памяти, разговорной речи) [33]. Ряд исследователей предположили, что регулярный прием добавок кетонного моноэфира ((R)-3-гидроксибутил(R)-3-гидроксибутирата) как альтернатива КД также может привести к повышению уровня β -НВ и схожим терапевтическим эффектам [34]. Однако обращает на себя внимание вывод ученых, что наиболее эффективным применение КД при БА было у пациентов без аллеля АРОЕ $\epsilon 4$ [35].

Механизм терапевтического противосудорожного эффекта КД у пациентов до конца не изучен. Однако, согласно недавнему обзору [36], все большее количество экспериментальных исследований демонстрирует плеiotропное противосудорожное и нейрозащитное действие кетонов, таких как [37]:

1. влияние на скорость высвобождения нейромедиаторов и полярности нервных мембран, приводящие к ослаблению повышенной возбудимости;
2. избыточное накопление γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в пресинаптических сосудах;

Таблица 2. Исследование эффективности применения КД у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией, включенных в метаанализ от 2015 г. [25]

Автор	Длительность, месяц	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Количество участников, завершивших исследование, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Снижение веса	Вывод авторов
Sirven J. и др., 2005 г.	8	32,2 (19–45)	11	4 Отмечена значительная неоднородность групп	Запор и нарушения менструального цикла	Субъективное улучшение концентрации внимания	↑ХС, ЛПВП, ТГ в сыворотке во время КД	Не описано	Терапевтический эффект у n=20%
Kossoff E.H. и др., 2008 г.	6	35,5 (18–53)	30	16	Нет	Нет	↑ХС, мочевины, отношения кальция к креатинину в моче	В среднем минус 6,8 кг	Через 1 и 3 мес у n=47% ↓приступов >50% Через 6 месяцев у n=33%
Carrette E. и др., 2008 г.	6	42 (30–54)	8	7	Нет	Нет	Не описаны	Не описано	↓приступов >50%, 1/3 >30% и 1/3 <30% у n=1 из n=3
Mosek A. и др., 2009 г.	3	28±6 (18–45)	9	2	Диарея (n=1)	Улучшение внимания и концентрации (n=3). Качество жизни не изменилось, отмечено снижение удовольствия от еды и более частое чувство голода.	↑ЛПВП в сыворотке во время КД	Не описано	Терапевтический эффект у 15% (n=2)
Klein P. и др., 2010 г.	26	42 (24–65)	12	6	Тошнота, рвота, диарея, запор	Нет	Не описано	Не описано	Через >4 мес ↓ количества приступов на 85% у 12%;
Smith M. и др., 2011 г.	12	36,5 (18–55)	18	4	через 3 мес КД новый тип приступа (судороги левой руки) (n=1)	Нет. Отмечены финансовые и материально-технические трудности, связанные с соблюдением диеты	↓ ТГ, ХС через год — 3,82–6,61 мм (норма <5,2 мм) со средним значением 5,24 мм	Не описано	Через 3 мес ↓ количества приступов более чем на 50% у 12%; через 6 мес — у 28%; через 12 мес — у 21%
Cervenka M.C. и др., 2012 г.	3	30 (18–66)	25	16	Диарея (n=2), гастроэзофагеальный рефлюкс (n=1), метеоризм (n=1), боль в животе (n=1), слабость (n=1), нарушения менструального цикла (n=1) и увеличение частота приступов (n=1)	Нет	Значительное ↑ХС, ЛПНП было отмечено у n=1	Не описано	Через 1 мес у n=9 (41%) ↓ приступов на 50% в том числе n=1 (5%) на >90% Через 3 мес у n=6 (27%) ↓ более чем на 50%, в том числе у n=3 (14%) более чем на >90% В целом у 41% участников частота приступов снизилась более чем на 50% через 1 мес и на 27% через 3 мес

Продолжение таблицы 2

Автор	Длительность, месяц	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Количество участников, завершивших исследование, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Снижение веса	Вывод авторов
Kossoff E.H. и др., 2013 г.	6	24,3 (15–44)	8	3	Не описаны	Нет. Отмечены трудности приверженности КД	Не описаны	Не описано	Через 1 мес у n=6 (75%) ↓ приступов на 50% Через 3 мес у n=5 (63%) улучшение на 50%
Nei M. и др., 2014 г.	24	32 (11–51)	28	16	Метаболический ацидоз (n=1), боли в животе (n=1), запоры	Нет. Отмечены трудности при соблюдении (n=11)	↑ ХС, ТГ и соотношения ХС / ЛПВП, но ЛПВП оставались стабильными. ↓ селена, карнитина	Не описано	↓ частота приступов у n=15 (52%) ↓ снижение приступов на ≥50% У n=13 (45%), в том числе у n=6 (21%) на ≥80%. Не было улучшений или досрочного прекращения диеты у n=9 (31%). ↑ частоты приступов на ≥50% у n=3

- модуляция АТФ-чувствительных калиевых каналов;
- избирательное подавление рецепторов α-амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (АМРА) за счет накопления жирных кислот;
- улучшение функции митохондрий за счет увеличения запасов энергии в сочетании со снижением продукции активных форм кислорода (АФК):
 - ↓ активация и сигнализация mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих);
 - повышение AMP-активированного белка;
 - ↓ производство АФК;
 - ↑ биогенез / функция митохондрий;
- геномные эффекты:
 - ингибирование гистоновых деацетилаз (HDAC);
 - ↓ экспрессии ангиогенных факторов в опухолевых клетках [38];
- противовоспалительное и нейропротекторное свойство:
 - ↓ воспалительных цитокинов;
 - ингибирование врожденного иммунного сенсора NOD-подобного рецептора 3 (NLRP3) инфламмасом;
- метаболическая регуляция:
 - модуляция микробиоты кишечника [39] за счет возможного снижения активности бактериально-γ-глутамилирования, снижения γ-глутамилированных аминокислот на периферии и повышения массового соотношения ГАМК/глутамат в гиппокампе.

Доказательств возникновения побочных эффектов лекарственной терапии неврологических заболеваний на фоне соблюдения КД мало. В литературе упоминается возможный риск развития ацидоза на фоне приема ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид, топирамат, зонисамид) в сочетании с КД [16, 40].

Научные данные, собранные в результате клинических исследований последнего 15-летия, подтверждают эффективность применения КД при эпилепсии и БА у взрослых. Однако общая оценка всех возможных последствий КД остается ограниченной вследствие неоднородности групп наблюдения, небольших размеров выборки, а также применения разнообразных вариантов протоколов КД. Использование КД, возможно, будет полезно в качестве дополнительной терапии к фармакологическим и нефармакологическим подходам, с проведением тщательной оценки всех аргументов «за» и «против» (табл. 3).

Эндокринная система

Ожирение

Сторонники КД считают, что принятая в США во второй половине XX в. парадигма питания с более высоким содержанием углеводов на фоне пониженной доли жира могла быть причиной увеличения распространенности ожирения, основного фактора риска СД 2 типа [41]. Более того, недавние исследования показывают, что

Таблица 3. Исследование эффективности применения КД у пациентов с патологией нервной системы

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Снижение веса	Вывод авторов
Ye F. и др., 2015 г. [25]	2–8	42 (18–66)	270 Метаанализ 12 РКИ*	Диспептические явления	Не проводилась, приверженность КД в 45%	ЛХС, ЛПВП, ТГ во время КД	Не описано	Терапевтический эффект при лекарственно-устойчивой эпилепсии у n=13–70%
Martin K. и др., 2016 г. [26]	3–6	4 мес–18 лет	932: 711 детей 221 взрослых. Метаанализ 13 РКИ	Диспептические явления (рвота, запор). Реже: диарея, дисфагия, инфекция нижних дыхательных путей, острый панкреатит, снижение плотности костного матрикса, желчные камни, нефрокальциноз, гиперхолестеринемия, ацидоз, обезвоживание, тахикардия, гипогликемия, голод и боли в животе	Не описано	Не описано	Да	КД эффективна у детей с лекарственно-устойчивой эпилепсией, однако, в связи с ограниченным количеством исследований и их небольшой выборкой, доказательств использования КД у взрослых недостаточно.
Christensen M.G. и др., 2021 г. [31]	1–1.5	4	1221 Метаанализ 24 РКИ (n=21 — пациенты с эпилепсией, n=2 — с БА, n=1 — с БП)	Не описано	Улучшение памяти через 6 нед при БА (p=0,03)	Не описано	Не описано	У количества приступов по сравнению с исходным уровнем во всех исследованиях. На КД улучшение двигательных и немоторных функций при БП через 8 нед (p<0,001).

*РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

метаболические эффекты продуктов питания больше, чем их калорийность, определяют вес в долгосрочной перспективе. Согласно углеводно-инсулиновой модели ожирения, переработанные углеводы (большая часть хлебобулочных и кондитерских изделий, продуктов на основе картофеля, риса), заменившие жиры в эпоху обезжиренной диеты, способствовали увеличению чувства голода и снижению расхода энергии, что приводило к отложению жира у предрасположенных к ожирению и СД лиц [42]. Интересно мнение, что кетоз, возможно, является одной из причин подавления аппетита при соблюдении КД [43]. В связи с чем КД часто применяются для потери или поддержания веса. Однако результаты клинических испытаний, изучающих влияние КД на аппетит, противоречивы, так же, как спорными остаются возможные последствия оказываемых метаболических эффектов данного рациона.

Ряд авторов считают, что результат применения КД у пациентов с избыточным весом может зависеть от секреции инсулина на старте протокола [44]. Открытым остается и важнейший вопрос снижения чувствительности к инсулину и формирования нарушения толерантности к глюкозе на фоне длительного соблюдения КД [44]. Проведенные исследования *in vivo* также продемонстрировали разные, а иногда и противоречивые результаты.

Еще один запрос, ассоциированный с метаболическим синдромом и возможностью его контроля за счет КД, связан со старением. Так, в известном исследовании Ямазаки Т. (Yamazaki T.) и соавт. в моделях на мышах были получены данные об увеличении продолжительности их жизни при соблюдении КД [45, 46]. Однако у испытуемых мышей динамики снижения веса не наблюдалось, более того, на фоне КД в ходе проведения перорального

глюкозотолерантного теста через месяц КД регистрировались высокие показатели гликемии, а также фосфорилированного AS-160 (Akt-субстрат 160 кДа) в печени, известного как ключевой медиатор чувствительности к инсулину. Подтверждением снижения толерантности к глюкозе на КД можно считать и данные исследования *in vivo* под руководством Элленброек Дж. (Ellenbroek J.), в которых через 22 нед соблюдения КД регистрировалось уменьшение массы β -клеток поджелудочной железы на фоне стеатоза печени [47]. Было показано, что по завершении КД наблюдалось улучшение показателей обмена углеводов, причем в короткие сроки [48].

При сравнении эффективности КД, низкожировой и средиземноморской диеты в ходе исследования DIRECT, в которое были включены 322 пациента с ожирением (36 из них имели СД2), во всех вариантах питания наблюдались эффективное снижение массы тела, уменьшение объема талии и уровней провоспалительных маркеров, однако нормализация гликемии наблюдалась только на фоне средиземноморской диеты [49].

Сахарный диабет 2 типа

Известно, что до появления инсулинотерапии КД была одним из способов продления жизни больных СД 1 типа и лучшей компенсации СД 2 типа [50]. Открытие инсулина в 1920-х гг. позволило пациентам с СД придерживаться более разнообразного рациона. Однако, несмотря на наличие большого числа аналогов инсулина, пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и способов лечения сопутствующих состояний, таких как дислипидемия, гипертония и коагулопатия, число лиц с осложнениями СД продолжает расти. Данные литературы о применении КД при СД 2 типа несколько противоречивы. Несмотря на наличие доказательств того, что сокращение потребления углеводов снижает массу тела и улучшает контроль глюкозы у больных СД 2 типа, данных об устойчивости, безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе представлено мало.

В настоящее время ряд ассоциаций не рекомендует применение КД у лиц с нарушением углеводного обмена, в первую очередь по причине высокого риска развития гипогликемии и ассоциированных с этим состоянием последствий [18]. Существует мнение, что КТ могут стимулировать секрецию инсулина у здоровых людей [51]. При этом ассоциации диетологов и эндокринологов Канады, Австралии и Великобритании рассматривают возможность применения КД, однако длительностью не более 3 мес и с обязательным наблюдением лечащего врача [52]. Особое внимание стоит уделить пациентам на терапии ингибиторами SGLT-2, которые могут войти в группу высокого риска диабетического кетоацидоза при выборе КД, что является абсолютным противопоказанием [53]. Дозу инсулина, препаратов класса сульфонилмочевины и глинидов следует постепенно снижать (примерно на 50%); бигуаниды, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 следует отменить.

В двух метаанализах, опубликованных в 2018 и 2019 гг., были изучены данные наблюдения 2412 и 2132 участников соответственно, которые придерживались диет с очень низким (<50 г в сутки) и низким содержанием

углеводов (50–130 г в сутки) в течение 6 мес и продемонстрировали значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и массы тела [54, 55]. Привлекают внимание данные наблюдения пациентов в течение года после 10 нед КД — у 26,2% (n=195) без сопутствующей ПССП наблюдалась нормализация показателей гликемии, у 40,4% (n=289) терапия была редуцирована [56]. Почти половина участников потеряли не менее 5% своего веса, а у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ наблюдалось снижение HbA_{1c} с 9,2% до 7,1% (p<0,001). К сожалению, подобные позитивные результаты применить к более широкой практике затруднительно, так как относятся только к 528 (52,80%) пациентам, завершившим исследование. Похожие результаты были получены и в других исследованиях, но возникли те же вопросы — успешно завершить протокол смогли только половина и меньше пациентов, анализ возможных побочных эффектов проводился не в достаточном объеме и без участия контрольной группы [57, 58]. Следует отметить, что в большинстве случаев пациенты получали дополнительную поддержку (например, занятия с врачом лечебной физкультуры, консультирование исследователей, советы по гигиене сна, групповые занятия), что могло также способствовать положительному результату. Еще раз подчеркнем, что в большинстве подобных исследований в области питания разработать хорошо контролируемые исследования сложно. Отсутствие приверженности лечению у большинства, частый отказ от участия, ограничения возможности долгосрочного контроля гликемии и массы тела испытуемых вносят определенный вклад, в том числе, и в статистическую обработку данных. В метаанализе 153 исследований было отмечено — достигнутые положительные результаты КД со временем часто терялись, что указывает на возможную бесперспективность на средних и длительных периодах соблюдения [59], хотя подобный вывод можно применить к любому варианту питания. При этом низкую приверженность отметили и авторы метаанализа 14 исследований, причинами которой они считают отсутствие психологической поддержки пациентов [60]. Исследователи обратили внимание, что последствия влияния КД на обмен жиров неоднородны и лабораторные результаты часто диаметрально противоположны. Подчеркнуто положительное влияние КД на синтез провоспалительных маркеров и уровень HbA_{1c}, однако данный эффект мог быть связан с ограничением калорий в целом [60].

Привлекают внимание результаты наблюдения 115 пациентов с ожирением и СД 2 типа в течение 52 нед, которые были случайным образом распределены на группы: 1) рацион с очень низким содержанием углеводов, высоким содержанием ненасыщенных и низким содержанием насыщенных жиров, 2) изокалорийная диета с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров. В обоих случаях наблюдалось снижение массы тела и уровня HbA_{1c}. В 1-й группе регистрировалось улучшение липидного профиля и снижение количества ПССП [61]. Те же авторы сообщили о долгосрочной устойчивости этих эффектов: через 2 года после рандомизации на фоне отсутствия неблагоприятных исходов [57], по сути, ремиссии СД 2 типа, что согласуется с данными других исследований [62, 63]. Например, в открытом нерандомизированном контролируемом исследовании

пациентов с СД 2 типа на КД в сравнении с привычным лечением. Через 1 год у пациентов на КД наблюдался схожий с подобными исследованиями результат (снижение уровня HbA_{1c} , значительное улучшение признаков неалкогольной жировой болезни печени), однако наблюдалось повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [64], что вызывает определенную обеспокоенность относительно сердечно-сосудистых рисков.

Сахарный диабет 1 типа

Существует мнение, что увеличение численности рода *Bacteroides* негативно влияет на микробиоту кишечника, что может отразиться на состоянии/функции β -клеток [65]. В связи с этим ряд авторов предположили возможное позитивное влияние КД при СД 1 типа.

Канадская ассоциация изучения диабета (Diabetes Canada) приводит данные 2 небольших исследований ($n=20$) пациентов, находящихся на инсулинотерапии и КД [66]. Авторы сообщают о достоверном снижении HbA_{1c} , однако контроль уровня артериального давления, динамики креатинина или липидного профиля, непрерывного мониторинга глюкозы (CGM) или качества жизни не проводился. Стоит выделить, что до сих пор неизвестны отдаленные результаты применения КД у пациентов с СД 1 типа, особенно у детей и подростков [67]. Более того, Де Бок (de Bock) и соавт. описывают ряд случаев формирования антропометрического дефицита и более высокого метаболического профиля сердечно-сосудистого риска и утомляемости у детей с СД 1 типа на фоне ограничения потребления углеводов [68] (табл. 4).

Таблица 4. Исследование эффективности применения КД у пациентов с патологией эндокринной системы

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Снижение веса	Вывод авторов
Shai I. и др., 2008 г. Yokose C. и др. (второй пересмотр результатов), 2020 г. [49]	24	52	322 Случайным образом разделены на 3 группы: низкокалорийная диета с низким уровнем жиров (1-я группа), средиземноморская (2-я группа), КД (3-я группа)	Не описано	Не проводилась. Авторами отмечена наименьшая приверженность (78%) в 3-й группе по сравнению с 90,45% в 1-й и 85,3% в 3-й	Относительное $\downarrow$ отношения ХС ЛПВП — в 3-й группе 20%, в 1-й группе — 12% ($p=0,01$). $\downarrow$ ТГ на КД. $\nearrow$ адипонектина и $\downarrow$ лептина во всех группах, $\downarrow$ СРБ во 2-й и 3-й группах. $\downarrow$ уровня глюкозы среди больных СД ($n=36$) наблюдалось только во 2-й группе	1-я группа — 2,9 кг, 2-я группа — 4,4 кг, 3-я группа — 4,7 кг ($p<0,001$)	При сравнении эффективности 2 и 3-й групп, в обоих вариантах питания наблюдалось эффективное снижение массы тела, однако нормализация гликемии наблюдалась только во 2-й группе
Sainsbury E. и др., 2018 г. [54]	Анализ данных за период с 1.01.1980 г. по 31.08.2016 г.	4	2412 25 РКИ	Не описано	Не описано	Снижение HbA_{1c} через 3 мес (95% ДИ -0,71--0,23) и через 6 мес (95% ДИ -0,62--0,09), без существенной разницы через 12 или 24 мес Краткосрочные результаты (3–6 мес) указывают либо на отсутствие изменений, либо на небольшое снижение $\downarrow$ ХС и ЛПНП как на диетах с ограничением углеводов, так и на диетах с высоким содержанием углеводов. В 9 из 20 исследований сообщалось о большем $\nearrow$ ЛПВП	Через 3 мес большая потеря веса при ограничении углеводов (<26% от общей калорийности) (95% ДИ: -1,93, -0,23, $n=12$ исследований), на 2,47 кг (95% ДИ: -3,33--1,60)	Применение КД в краткосрочной перспективе (3–6 мес) приводит к большему снижению HbA_{1c} чем диеты с высоким содержанием углеводов при СД2

Окончание таблицы 4

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Снижение веса	Вывод авторов
Mcardle P.D. и др., 2018 г. [55]	Анализ данных за период с 1976 г. по апрель 2018 г.	4	2132 1402 РКИ (25 РКИ соответствовали критериям включения)	Не описано	Не проводилась. Отмечены разные определения понятий низкого содержания углеводов в разных исследованиях	Отсутствие влияния на HbA _{1c} ограничения количества углеводов. (95% ДИ –0,27, 0,08 (p=0,30))	Не описано	Анализ подгрупп диет, содержащих 50–130 г углеводов, привел к выводу о значимом влиянии на HbA _{1c} в пользу применения КД продолжительностью ≤6 мес (95% ДИ –0,75, –0,23 (p<0,001))
Tinguely D. и др., 2021 г. [60]	7	46,4	1262 14 РКИ ИМТ более 30 кг/м ²	Легкие побочные эффекты: головные боли, тошнота и рвота (у 80% пациентов на КД по сравнению с 41% контрольной популяции (низкокалорийная диета)) (p<0,001). В конце исследования — запор и ортостатическая гипотензия	Не проводилась. Отмечена низкая приверженность	В краткосрочных исследованиях улучшение HbA _{1c} было различным: \на 0,6% через 3 нед до 0,9% через 4 мес, на 1,3% через 32 нед (p=0,02), с 8,9 до 5,6% (p<0,0001) через 90 дней. Влияние на обмен жиров неоднородно, диаметрально противоположные результаты исследований	Изменения веса зависят от продолжительности интервенционных испытаний. До 6 мес наблюдения потеря в весе 3,7 кг, p=0,026 без сохранения эффекта к 12-му месяцу Только в 1 РКИ из 14 проводился анализ состава тела	Достигнутые положительные результаты КД со временем часто терялись, что указывает на возможную бесперспективность на средних и длительных периодах соблюдения

*РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Анализ литературных данных подтверждает положительный эффект применения КД на снижение массы тела, улучшение гликемического профиля при наличии СД 2 типа. Однако практически все исследователи подчеркивают необходимость объективности и индивидуального подхода при снижении потребления углеводов, соответствующих КД, также выделяют важность постоянного контроля липидного профиля, своевременной коррекции сахароснижающей терапии и строгих сроков применения КД (максимум до 10–12 нед) в связи с отсутствием данных в отсроченном периоде и наличием высокого сердечно-сосудистого риска при СД. Вопрос применения КД при СД 1 типа остается открытым в связи с малой выборкой пациентов и не рекомендован большинством ассоциаций. Необходимы дальнейшие крупномасштабные

долгосрочные хорошо спланированные рандомизированные исследования для оценки безопасности и эффективности КД (табл. 5).

Репродуктивная система

Синдром поликистозных яичников

СПКЯ считается наиболее частым эндокринным заболеванием у женщин репродуктивного возраста с предполагаемой распространенностью от 6 до 15%, в зависимости от используемых диагностических критериев. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии СПКЯ. Исследований о применении КД в данной когорте пациентов немного [69, 70]. Известны данные о 12-недельном наблюдении 14 женщин с избыточным весом и СПКЯ [71]. Проводились измерения

Таблица 5. Исследование эффективности применения КД у пациентов с СД

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Оценка состава тела	Снижение веса	Вывод авторов
Wong K. и др., 2020 г.	6–19	54,5	14 (СД2=11, СД1=3) ИМТ 31,5±5,1 кг/м ²	Нет	Не описано	Улучшение гликемического контроля	Нет	Да	КД может быть использована при СД при условии постоянного медицинского контроля
Webster C.C. и др., 2019 г.	7–11	57±10	СД2 (n=28) Длительность СД2 7,4 г. (3,5–13,2) ИМТ 30±6 кг/м ²	Эпизоды гипогликемии	Не описано	HbA _{1c} 7,5% (6,5–9,5%) до начала КД, HbA _{1c} 5,8 (5,4–6,2)% после	Нет	Да 16 (7–31) кг	КД может быть использована при СД при условии постоянного медицинского контроля
Walton C.M. и др., 2019 г.	3	38, 3±2,6	СД2 (n=11) ИМТ 36,3±1,4 кг/м ²	Не описано	Не описано	HbA _{1c} 8,9±0,4% до начала КД. ↘ HbA _{1c} (p<0.0001), ↗ ЛПВП (с 43,1 до 52,3±3,3 мг/дл (p<0,005), ↘ ТГ (с 177±19,8 до 92,1±8,7 мг/дл (p<0,005),	Нет	Да В среднем на 8,4±0,4 кг	КД может быть использована при СД, является альтернативой терапии ПССП (стимуляторы секреции инсулина)
Romano L. и др., 2019 г.	2	56±9,72	СД 2 (n=20). Длительность СД2 5,9±1,7 года. Терапия: нет (n=8), МЕТ (n=15), СМ (n=5), инсулин (10) ИМТ 37,1±6,8 кг/м ²	Нет	Нет	HbA _{1c} 7,3±1,1% до начала КД, ↘ HbA _{1c} 6,16±0,07 после КД, НОМА-индекс до начала КД 7,47±2,07, после ↘ 2,13±0,88, ↘ АСТ (36,75±5,06 до начала КД, после 21,21±4,49) ↘ АЛТ (45,08±6,97 до начала КД, после 24,07±5,69)	Да. Плотность костной ткани (ДХА) не изменилась. Уменьшение жировой ткани на 17,75% (8,1 кг в среднем)	Да В среднем на 11,5 ±8,7 кг через 4 нед, через 8 нед на 15,36 ±7,3 кг. ИМТ через 4 нед 34,75±6,50 кг/м ² , через 8 нед 33,25±5,99 кг/м ²	КД может быть использована при СД, необходимы дальнейшие исследования
Barbosa-Yañez R.L. и др., 2018 г.	3 нед	63 (42–76)	СД2 (n=36). ИМТ 35,0±5,0 кг/м ² . Случайно разделены на 2 группы: в 1-й — КД (n=18), во 2-й — НЖ (n=18)	Не описано	Нет	HbA _{1c} 8,9±0,4 % до КД, после 6,7% в 1-й группе, 6,1% во 2-й. ОХС 200 мг/дл в 1-й группе, 173 мг/дл во 2-й. ЛПНП 127 мг/дл в 1-й группе, 106 мг/дл во 2-й.	Да. Висцеральный жир меньше на 0,4 кг, жировая масса на 1,7 кг	Да В среднем на 4,1 кг	Оба варианта: КД и НЖ способствовали снижению веса, уровня липидов и жировой массы. Пациенты 2-й группы продемонстрировали более благоприятное влияние НЖ на состояние эндотелия сосудов

Продолжение таблицы 5

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Оценка состава тела	Снижение веса	Вывод авторов
Hallberg S.J. и др., 2018 г.	12	53,75±8,35	СД2 (n=349, 262 на терапии). Исследование завершили 83%. ИМТ 40,4±8,8 кг/м². Длительность СД2 8,44±7,22%. ПССП: МЕТ (n=15), СМ (n=62), инсулин (10)	У n=1 (0,38% от начавших) — клинически значимое повышение уровня креатинина в сыворотке. Субклинический гипотиреоз (n=2). ССС (n=3), метастатическая нейроэндокринная карцинома (n=1), рак легких с множественными поражениями головного мозга (n=1), смерть в исходе ХПН (n=1), гиперкалиемия (n=1). Эпизод гипогликемии (n=1)	Не описано	↓ HbA _{1c} 7,6±1,5 до КД, после до 6,3±0,07%, ↓ HOMA-IR — 55%, ↑ ЛПНП + 10%, ↓ креатинина сыворотки и ферментов печени (АЛТ, АСТ и ЩФ). Аполипопротеин В без изменений. Среднее значение мочевой кислоты временно повысилось через 70 дней, но не изменилось через 1 год	Не описано	Да. В среднем на 13,8±0,71 кг	Количество пациентов, получающих ПССП, снизилось с 56,9±3,1% до 29,7±3,0%. У 94% пользователей инсулинотерапия была скорректирована или отменена; препараты СМ полностью отменены. Данная модель питания может помочь пациентам с СД 2 типа скорректировать обмен углеводов, снизить вес
Saslow L.R. и др., 2017 г.	12	Старше 18	СД2 (n=34). ИМТ >25 кг/м². Случайно разделены на 2 группы: КД (n=16) и НЖ (n=18)	Не описано	Нет 85,3% завершили исследование	HbA _{1c} в 1-й группе до КД 6,6%, через год 6,1%, во 2-й группе до НЖ 6,9%, через год 6,7%. ТГ в 1-й группе до КД 102,6 мг/дл, через год 92,7 мг/дл, во 2-й группе до НЖ 158,9 мг/дл, через год 173,4 мг/дл. ЛПНП в 1-й группе до КД 88,7 мг/дл, через год 95,6 мг/дл, во 2-й группе до НЖ 98,1 мг/дл, через год 96,1 мг/дл	Нет	Да Вес в 1-й группе снизился на 7,9 кг, во 2-й группе — на 1,7 кг	Коррекция терапии в 1-й группе проводилась чаще (6/10 прекратили прием препаратов). Результаты показывают, что взрослые с предиабетом или инсулинозависимым СД 2 типа могут улучшить гликемический контроль с меньшим количеством лекарств на фоне КД
Wycherley T.P. и др., 2016 г.	12	58,5±1,0	СД2 (n=11). ИМТ 34,6±0,4 кг/м². Случайно разделены на 2 группы: КД (n=58) и изокалорийная диета (n=57)	Не описано	Нет. n=78 завершили исследование	HbA _{1c} в 1-й группе до КД 7,26±0,14%, через год 6,26±0,12%, во 2-й группе до НЖ 7,42±0,15%, через год 6,33±0,13%	Нет	Да. Вес в 1-й группе снизился на 10,2±0,1 кг, во 2-й группе — на 10,9±0,2 кг	В обеих группах наблюдалось одинаковое снижение веса и HbA _{1c} . Предположительно, КД не оказывает отрицательного воздействия на функцию эндотелия

Окончание таблицы 5

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Оценка состава тела	Снижение веса	Вывод авторов
Goday A. и др., 2016 г.	4	54,53 (30–65)	СД2 (n=89). 80% получали терапию, длительность СД2 более 10 лет. ИМТ 33,1±1,6 кг/м². Случайно разделены на 2 группы: КД (n=45) и НКД (n=44)	В группе КД астения (n=7), головная боль (n=9), тошнота (n=9), рвота (n=7), запор (n=2)	Нет	HbA _{1c} в 1-й группе 6,9% до КД, через 4 мес 6,0%, во 2-й группе 6,8%, через 4 мес 6,4%. ЛПНП в 1-й группе до КД 112,7 мг/дл, через 4 мес 110,6 мг/дл, во 2-й группе до КД 109,8 мг/дл, через 4 мес 107,1 мг/дл. Между двумя исследуемыми группами не было обнаружено значительных различий в лабораторных параметрах безопасности	Не описано	Да. Вес в 1-й группе снизился на 14,7 кг, во 2-й группе — на 5,05 кг	КД наиболее эффективна для снижения массы тела и улучшения гликемического контроля, чем стандартная гипокалорийная диета, с безопасностью и хорошей переносимостью для пациентов с СД2
Tay J. и др., 2015 г.	12	58±7	СД2 (n=115). Длительность СД2 8±6 лет. ПССП: 1-я группа: ТЗ (n=5), МЕТ (n=79), СМ (n=20), инсулин (n=10), ГПП-1 (n=2), ДПП-4 (n=2). 2-я группа: ТЗ (n=5), МЕТ (n=72), СМ (n=28), инсулин (n=11), ГПП-1 (n=2), ДПП-4 (n=4). ИМТ 34,6±4,3 кг/м². Случайно разделены на 2 группы: КД (n=57) и НКД (n=58)	21 участник (1-я группа (n=8); 2-я группа (n=13)) сообщил о заболеваниях опорно-двигательного аппарата. 3 участника (1-я группа (n=2), 2-я группа (n=1)) сообщили о желудочно-кишечных расстройствах (запоры и дивертикулит). Эпизод гипогликемии (1-я группа (n=1)). Нарушения сердечного ритма (2-я группа (n=1))	Нет. 68% завершили исследование	HbA _{1c} в 1-й группе 7,3% до КД, через год 6,3%, во 2-й группе 7,4%, через год 6,4%. ЛПНП в 1-й группе до КД 2,5 ммоль/л, через год 2,4 ммоль/л, во 2-й группе до 2,4 ммоль/л, через год 2,2 ммоль/л. ТГ в 1-й группе до КД 1,6 ммоль/л, через год 1,2 ммоль/л, во 2-й группе до 1,4 ммоль/л, через год 1,3 ммоль/л. В 1-й группе коррекция ПССП у 52% по сравнению с участниками 2-й группы (21%)	Да. ИМТ в 1-й группе снизился на 3,2 кг/м², во 2-й группе — на 3,5 кг/м². Потеря жировой ткани в 1-й группе составила 7,9 кг, во 2-й группе — 8,6 кг	Обе диеты позволили значительно снизить вес и уровень HbA _{1c} и глюкозы натощак. Соблюдение КД ассоциировано с улучшением липидного и гликемического профиля, редуцирования ПССП	
Hussain T.A. и др., 2012 г.	6	Старше 18 лет	Ожирение (n=363), из них СД2 n=102. ИМТ 37,3±0,3 кг/м². Случайно разделены на 2 группы: КД (n=143) и НКД (n=220)	Не описано	Не описано	HbA _{1c} 7,9% в среднем у пациентов с СД2 до старта диет. У пациентов с СД2 на фоне КД наблюдалось: ↓ общего холестерина (p<0,0001), ↓ ЛПНП (p<0,0001), ↑ ЛПВП (p<0,0001)	Не описано	Да, в обеих группах у пациентов с СД2	КД улучшает показатели гликемии. Необходим строгий медицинский контроль при соблюдении КД.

*РКИ — рандомизированное клиническое исследование, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ТЗ — тиазолидиндионы, МЕТ — метформин, СМ — сульфонилмочевина, ССС — сердечно-сосудистые события, ИМТ — индекс массы тела, ХПН — хроническая почечная недостаточность, НЖ — низкожировая диета; ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, НКД — низкокалорийная диета.

состава тела, контроль биохимических и гормональных параметров крови, а также показателя Ферримана–Галлея. Авторы сообщили о значительном снижении массы тела (в среднем $-9,43$ кг за 4 мес) преимущественно за счет висцеральной жировой ткани (в среднем $8,29$ кг). Наблюдалось значительное снижение НОМА, отношение гонадотропинов, ТГ, общего холестерина и ЛПНП наряду с повышением уровней липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Схожие результаты были получены у 18 пациентов в китайской популяции при сравнении с контрольной группой [72]. Однако оценка показателей углеводного обмена, как и влияние КД на состояние пациентов с олигоменореей и бесплодием, не проводилась.

Синтез тестостерона

При анализе результатов наблюдения 40 мужчин с ИМТ более 25 кг/м² в возрасте $45,8 \pm 2,42$ года в среднем, соблюдавших VLCKD не менее 8 нед (в среднем $13,5 \pm 0,83$ нед), было отмечено снижение веса на $21,05 \pm 1,44$ кг; значительное улучшение показателей обмена углеводов и жиров; повышение уровня витамина D, общего тестостерона и лютеинизирующего гормона [73, 74]. Однако оценка состава тела в динамике, как и сравнение с группой контроля, авторами не проводились.

Любопытны результаты эксперимента *in vivo* при добавлении КД к терапии тестостерона пропионатом у крыс-самцов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Авторы отметили уменьшение объема железы и предположили перспективность КД уже у мужчин с ДГПЖ [75].

Несмотря на отсутствие данных о возможных последствиях длительного использования КД, все чаще подобный рацион выбирают с целью снизить или удержать вес лица с нормальной массой тела на фоне видимого благополучия. Так, у здоровых спортсменов ($n=25$) применение КД в течение 11 нед привело к повышению уровня тестостерона на фоне значимого повышения уровня ТГ при сравнении с группой здоровых добровольцев на западной диете [76]. Согласно мета-анализу баз данных (13 исследований, 243 участника) от 2021 г., при сравнении эффектов различных диет на массу и состав тела в физически активных группах населения было выявлено более значимое снижение массы тела при соблюдении КД ($2,7$ кг, из которых $2,3$ кг жировой ткани) [77]. Однако авторы ссылаются на возможный высокий риск систематической ошибки данного обзора, что требует дальнейшего изучения (табл. 6).

Обнадеживающие результаты о нормализации синтеза половых гормонов за счет потери жировой ткани на фоне КД требуют осторожного внимания, поскольку в большинство исследований включены небольшое количество пациентов и отсутствует группа контроля.

Сердечно-сосудистая система

Наибольший интерес, безусловно, вызывает влияние КД на риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поскольку в ряде исследований был отмечен рост уровня ЛПНП, что может способствовать более быстро-

му развитию атеросклероза. При этом на КД наблюдается снижение ТГ, а концентрация ЛПВП в плазме остается неизменной [74]. К. Реттерстол (K. Retterstol) и соавт. показали, что подобные изменения липидограммы отмечаются в том числе и у здоровых лиц с нормальным ИМТ на фоне соблюдения КД: в течение 3 нед уровень ЛПНП увеличился на 44% [78].

Сторонники КД утверждают, что увеличение доли жира в рационе на фоне снижения потребления углеводов приводит к росту количества крупных частиц ЛПНП в плазме, а не мелких и плотных, которые оказывают наибольший негативный эффект на состояние сосудистой стенки. Подобное предположение многие считают спорным, поскольку достоверные доказательства того, что размер частиц ЛПНП имеет решающее значение в формировании атеросклеротической бляшки, отсутствуют [79, 80]. В исследовании MESA, посвященном патогенезу атеросклероза, малые и большие частицы ЛПНП были в равной степени связаны с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии [81]. Более того, существует гипотеза, что небольшие плотные ЛПНП могут даже защищать от повторных сердечно-сосудистых событий [82].

Ранее считалось, что повышение ЛПНП на КД носит временный характер, и достаточно назначения статинов в случае, если ЛПНП не нормализуется после возвращения к стандартному сбалансированному рациону. Однако в сентябре 2019 г. Европейским сообществом кардиологов были опубликованы данные исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), которое длилось 11 лет (1999–2010) и впервые позволило оценить отдаленные последствия влияния разнообразных вариантов питания на развитие ССЗ [83]. В исследовании участвовали 24 825 человек; 51% женщин и 49% мужчин; средний период наблюдения составил 6,4 года, средний возраст — 47,6 года. Получены следующие результаты: в группе пациентов на VLCKD и высокобелковом рационе был зарегистрирован самый высокий риск общей (32%) смертности, по причине ССЗ (50%), а также цереброваскулярной (51%) и онкопатологии (36%). При этом приверженцы VLCKD без ожирения (48%) умирали чаще, чем участники с ожирением (19%), что, безусловно, требует дальнейшего наблюдения, изучения и поиска возможных причин. Кроме того, результаты объединенных данных 9 проспективных когортных исследований, куда вошли 462 934 участника (средний период наблюдения 16,1 года), подтвердили наличие положительной связи между применением VLCKD и общей смертностью (относительный риск — ОР 1,22; 95% доверительный интервал — ДИ 1,06–1,39; $p < 0,001$; $I^2 = 8,6$), смертностью от ССЗ (ОР 1,13; 95% ДИ 1,02–1,24; $p < 0,001$; $I^2 = 11,2$), а также от онкопатологии (ОР 1,08; 95% ДИ 1,01–1,14; $p = 0,02$; $I^2 = 10,3$) [83]. В 2 когортных проспективных (срок наблюдения 26 лет) исследованиях последствий влияния КД в зависимости от пола ($n = 85$ 168 женщин, $n = 44$ 548 мужчин) были получены аналогичные данные (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24; $p = 0,136$) [84]. Японское проспективное когортное исследование последствий применения различных вариантов питания у 43 008 мужчин и 50 646 женщин в возрасте 45–75 лет через 17 лет наблюдения продемонстрировало высокий

Таблица 6. Исследование эффективности применения КД у пациентов с патологией репродуктивной системы

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Оценка состава тела	Снижение веса	Вывод авторов
Bueno N.B. и др., 2013 г. [69]		Не описано	n=1577 (n=787 вошли в 1-ю группу НЖ, n=790 вошли во 2-ю группу КД). Средний ИМТ более 27,5 кг/м ² 13 РКИ (5 РКИ соответствовало критериям включения)	Не описано	Не описано	Пациенты 2-й группы достигли значительно большего $\uparrow$ ЛПНП (95% ДИ 0,04–0,2) ммоль/л, p=0,002). Оценка показателей углеводного обмена не дала статистически значимых результатов	Не описано	Пациенты 2-й группы достигли значительно большей потери веса: 0,91 кг (95% ДИ 1,65, -0,17) p=0,02)	Пациенты на КД достигают большего снижения массы тела, объема талии, но они также демонстрируют большее увеличение уровней ЛПНП в течение последующих 12 мес или больше
Paoli A. и др., 2017 г. [71]	3	27,5 $\pm$ 8,3	n=16 (завершили 14). ИМТ $\geq$ 25 кг/м ²	Не описано	Не описано. Влияние КД на другие исходы, такие как олигоменорея и бесплодие, не оценивалось	ЛГ в плазме (до КД 10,24 $\pm$ 1,43 МЕ/мл после КД 6,41 $\pm$ 1,46 МЕ/мл; p<0,0001), общего тестостерона (до КД 47,43 $\pm$ 6,08 нг/дл после КД 40,71 $\pm$ 5,77 нг/дл; p<0,0001), свободного тестостерона (до КД 0,96 $\pm$ 0,60 пг/мл после КД 0,56 $\pm$ 0,30 пг/мл; p<0,0009), DHEAS (до КД 2,13 $\pm$ 0,26 мкг/мл, после КД 1,70 $\pm$ 0,20 мкг/мл; p<0,0001). Оценка показателей углеводного обмена не проводилась	Значительное снижение жировой массы (8,29 кг)	Снижение массы тела (-9,43 кг), ИМТ (-3,35)	КД может быть рассмотрена у пациентов с СПКЯ как эффективный метод снижения веса
Mongioi L.M. и др., 2016 г. [73]	3,2	45,8 $\pm$ 2,42 года	n=40 (39 завершили). СД (n=3,7,5%), НТГ (n=11,27,5%). Инсулино-резистентность (n=32,80%) (индекс HOMA >2,5). ИМТ 37,5 $\pm$ 1,1 кг/м ²	Мочекамочная болезнь (n=1)	Не описано	Нормализация показателей углеводного обмена, ЛПНП, ТГ, печеночных ферментов (p<0,01; p<0,05). $\uparrow$ ЛПНП (n=5, 12,5%). Уровни креатинина в сыворотке немного $\uparrow$, но в пределах нормы со средним значением 0,84 $\pm$ 0,02 мг/дл, мочевая кислота незначительно $\downarrow$. $\uparrow$ витамина D, ЛГ и тестостерона (p<0,01), $\downarrow$ ПСА (p<0,01) Уровень ГСПГ не исследовали	Не описано	Средняя потеря веса 21,05 $\pm$ 1,44 кг	КД может быть эффективна у пациентов с ожирением

*РКИ — рандомизированное клиническое исследование, НЖ — низкожировая диета, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ПСА – простатспецифический антиген, ГСПГ – глобулин, связывающий половые стероиды.

риск общей смертности на фоне КД и высокобелкового рациона. При этом питание с высоким содержанием белков и жиров растительного происхождения было связано с более низким риском общей смертности и смертности от ССЗ [85]. В систематическом обзоре 1 рандомизированного клинического испытания и 152 наблюдательных исследований моделей питания и общей смертности, включивших в себя 6 550 664 участников со средним сроком наблюдения 19 лет, был сделан вывод, что увеличение потребления овощей, фруктов, бобовых, орехов, цельного зерна, ненасыщенных растительных масел, рыбы и нежирного мяса или птицы связано со снижением риска общей смертности [86]. Авторы обратили внимание на важность проведения дополнительных исследований, где будут учтены, в том числе, и все особенности национальной кухни, а также образ жизни испытуемых.

Эффективное снижение жировой ткани на фоне патологического изменения липидного профиля при соблюдении КД может приводить к увеличению общей смертности, в том числе в исходе сердечно-сосудистых катастроф, что было продемонстрировано на большой когорте пациентов (табл. 7).

Опорно-двигательный аппарат

Гипокальциемия и минеральная плотность костной ткани

Доказательств того, что низкоуглеводная диета оказывает отрицательное влияние как на минеральное содержание костной ткани (ВМС), так и на минеральную плотность костной ткани (ВМД), в частности в шейке бедренной кости и большом вертеле, и что этот эффект пропорционален степени снижения массы тела за счет как жировой, так и мышечной массы, мало. Биелогубы М. (Bielohuby M.) и соавт. в исследовании на крысах показали, что на фоне КД у животных отмечались снижение плотности костной массы и ухудшение механических свойств кости (предположительно, за счет уменьшения уровня циркулирующего инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1)) [87]. Однако следует заметить, что в эксперименте участвовали молодые животные, которые находились на КД в течение 4 нед, что по аналогии с человеческими мерками является очень долгим периодом времени. Ранее были опубликованы данные, что общий и ионизированный кальций, а также паратиреоидный гормон и кальцитонин остаются стабильными в течение месяца соблюдения КД. Однако при более длительном соблюдении КД, например, у детей с эпилепсией, наблюдается прогрессивное снижение минеральной плотности костной ткани [88]. В связи с чем для профилактики переломов в будущем рекомендуется обеспечить адекватное потребление кальция, компенсировать дефицит витамина D, а также до старта КД определить, находится ли пациент в группе риска.

Гиперурикемия

Отмечено, что на фоне ограничения потребления углеводов и снижения калорийности пищи менее 900 ккал/день уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивается. Приводятся данные, что гиперу-

рикемия достигает пика через 1–2 нед КД, а затем чаще всего снижается, возвращаясь к исходному уровню [49]. Это наблюдение необходимо учитывать у пациентов с наличием подагры в анамнезе, что позволит заранее разработать меры профилактики и провести необходимую коррекцию терапии. Тем не менее были описаны приступы острого подагрического артрита на фоне КД, хоть и менее чем у 1% пациентов [89].

При наличии сопутствующей патологии кальций-фосфорного обмена, а также высоких значений мочевой кислоты в крови при назначении КД необходимы контроль дефицитов микроэлементов и коррекция сопутствующей терапии.

Желудочно-кишечный тракт

Галитоз, тошнота и обстипация

Присутствие КТ в крови и их выведение с мочой вызывают кетонемия и кетонурию. Ацетон (вырабатываемый спонтанным декарбоксилированием ацетоацетата), являясь очень летучим соединением, выводится в основном через легкие, вызывая появление характерного «фруктового запаха» изо рта. Подобное состояние относят к галитозам и считают одним из симптомов кетоза, который может быть физиологическим (голодание, низкоуглеводная диета, посттренировочный период) или иметь патологический характер [25].

Тошнота и рвота в большинстве случаев носят временный характер. Предполагают, что высокое содержание жиров при КД увеличивает время опорожнения желудка и тем самым способствует развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, тошноты и рвоты. При появлении подобных жалоб рекомендуется частое дробное питание, консультация гастроэнтеролога с решением вопроса о назначении соответствующей терапии. Причинами запора могут быть снижение потребления клетчатки и/или уменьшение объема потребляемой пищи [26]. Поэтому у пациентов с отягощенным анамнезом, наличием хронического запора, дивертикулита или геморроя необходимо рассмотреть возможность дополнительного введения пищевых волокон еще до старта КД. Также в литературе описаны случаи развития острого панкреатита и гепатита, которые на фоне КД встречаются редко, но в сочетании с применением противоэпилептических препаратов, в том числе, с низкой вероятностью, но могут привести к летальному исходу [5].

Желчнокаменная болезнь

Предполагается, что в основе формирования холестериновых конкрементов в желчном пузыре лежит перенасыщение желчи холестерином, а это, в свою очередь, приводит к его кристаллизации и последующему камнеобразованию. Преобладание жиров в рационе является фактором риска развития калькулезного холецистита. Характерное для этого состояния снижение моторики желчного пузыря замедляет эвакуацию желчи, что на фоне резкой смены рациона и потери веса способствует камнеобразованию. По некоторым данным, пороговым значением для поддержания эффективного опорожнения желчного пузыря является потребление жира не более 7–10 г/сут. В исследовании

Таблица 7. Исследование влияния КД на работу сердечно-сосудистой системы

Автор	Длительность, лет	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Исходы	Вывод авторов
Mazidi M. и др., 2019 г. [83]	11	47,6	24 825. СД 7,3–11,4%. ИМТ 28,4 кг/м ² . Случайным образом разделены на группы с разным содержанием БЖУ, г/сут: Группа Q1 (n =6206). УВ: 367 (66%), Б: 77, Ж: 73. Группа Q2 (n =6205). УВ: 245 (57%), Б: 69, Ж: 65. Группа Q3 (n =6206). УВ: 205 (49%), Б: 72, Ж: 70. Группа Q4 (n =6209). УВ: 214 (39%), Б: 103, Ж: 105	432 случая смерти, в том числе 827 случаев смерти от рака, 709 случаев смерти от ССЗ и 228 случаев смерти т цереброваскулярных заболеваний	В группе приверженцев VLCKD и высокобелкового рациона был зарегистрирован самый высокий риск общей (32%) смертности, по причине ССЗ (50%), а также цереброваскулярной и (51%) и онкопатологии (36%). При этом приверженцы VLCKD без ожирения (48%) умирали чаще, чем участники с ожирением (19%), что, безусловно, требует дальнейшего наблюдения, изучения и поиска возможных причин
Mazidi M. и др., 2019 г. [83]	16,1 (4,9–29)	30–75	462 934 9 РКИ	Обнаружена значимая положительная связь между КД и общей смертностью (ОР 1,22; 1,06–1,39; p<0,001; n=8 исследований), смертностью от ССЗ (ОР 1,13; 95% ДИ 1,02–1,24; p<0,001; I2=11,2), а также от онкопатологии (ОР 1,08; 95% ДИ 1,01–1,14; p=0,02; I2=10,3)	
Fung T.T. и др., 2010 г. [84]	26	34–59 женщины, 40–75 мужчины	129 716 без заболеваний ССС, рака или СД. n=85 168 женщин n=44 548 мужчин	12 555 смертей (2458 сердечно-сосудистых и 5780 связанных с раком) у женщин и 8678 смертей (2746 сердечно-сосудистых и 2960 связанных с раком) у мужчин	КД на основе животных жиров была связана с более высокой общей смертностью как у мужчин, так и у женщин, тогда как КД на основе овощей была связана с более низкими показателями общей смертности и в исходе сердечно-сосудистых заболеваний
Akter S. и др., 2021 г. [85]	16,9	56 (45–75)	93 654, из них СД2 у 4,7%. Наблюдение пациентов с помощью анкетирования и разделения на 11 категорий в соответствии с процентным содержанием энергии из углеводов, белков или жиров. ИМТ 23,5±0,02 кг/м ²	13179 смертей (5246 связаны с раком, 5261 в исходе ССЗ и 1358 цереброваскулярных заболеваний)	КД с высоким содержанием животного белка и жира и диета с высоким содержанием углеводов и низким содержанием животного белка и жира были связаны с более высоким риском смертности. Между тем КД с высоким содержанием белков и жиров растительного происхождения была связана с более низким риском общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
English L.K. и др., 2021 г. [86]	19	17–84	6 550 664. 28 стран. 153 РКИ — 1 рандомизированное исследование, 152 — наблюдательные (161–451 256 участников)	Общее количество смертей варьировалось от n=53 за 4 года наблюдения до n=51 702 за 13–18 лет наблюдения	Режимы питания с высоким содержанием питательных веществ, которые характеризовались повышенным потреблением овощей, фруктов, бобовых, орехов, цельного зерна, ненасыщенных растительных масел, рыбы и нежирного мяса или птицы, связаны со снижением риска общей смертности. Эти режимы питания включали относительно низкое потребление красного и переработанного мяса, жирных молочных продуктов и рафинированных углеводов или сладостей

*РКИ — рандомизированное клиническое исследование, КБЖУ: К — калории, У — углеводы, Б — белки, Ж — жиры.

Йохансон К. (Johansson K.) и соавт., в которое вошли более 8 тысяч пациентов, участники были поделены на две группы: первая придерживалась VLCKD (500 ккал в сутки), вторая — LCKD с ограничением потребления углеводов и суточной калорийностью 1200–1500 ккал [90]. Потеря веса за год была больше в группе VLCKD (-11,1 против -8,1 кг; 95% ДИ -3,1; -2,4; $p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что риск развития калькулезного холецистита, требующего госпитализации или холецистэктомии, на фоне КД низкий, однако у пациентов, придерживавшихся VLCKD, он был в 3 раза выше, чем при потреблении 1200–1500 ккал [90].

Микробиота

В метаанализе данных 6 когортных исследований и 3 *in vivo* было продемонстрировано, что КД влияет на микробиом кишечника [91]. Опубликованные наблюдения этих изменений носят противоположный характер. Также авторы подчеркивают, что состав микробиоты может сильно варьироваться, а ее пластичность может зависеть от большого количества факторов, в том числе питания в прошлом. Необходим поиск наиболее эффективных моделей КД, в том числе с добавлением пре- и пробиотиков, количество которых, как было отмечено, резко снижается на фоне КД [91] (табл. 8).

У пациентов с сопутствующей патологией органов ЖКТ необходимо рассмотреть возможность дополнительного введения пищевых волокон и инструментальных методов обследования еще до старта КД.

Мочевыделительная система

Дегидратация

Основными симптомами обезвоживания на фоне КД являются сухость во рту, головные боли, эпизоды головокружения, снижение остроты зрения и ортостатическая гипотензия. Помимо дегидратации, причиной подобных жалоб также могут быть гипонатриемия и гипомagnesемия в результате усиления экскреции КТ с мочой. В связи с чем при соблюдении КД, особенно на первых этапах, рекомендовано потребление не менее 2 л жидкости в день. При выраженной гипотонии возможно увеличение потребления поваренной соли и соблюдение питьевого режима (не менее 2 л в сутки). Головная боль, как правило, длится первые несколько дней после перехода на КД. Следует заметить, что КД весьма успешно применяется для лечения хронической мигрени, однако пациенты должны быть предупреждены о возникновении подобных негативных реакций [92].

Таблица 8. Исследование влияния КД на работу желудочно-кишечного тракта

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Оценка состава тела	Снижение веса	Вывод авторов
Paoli A. и др., 2019 г. [91]	0,2–6	1–50	n=120. 6 РКИ	Явления диспепсии	Не описано	Не описано	Не описано	Полученные результаты изучения микробиоты противоречивы и требуют дальнейшего изучения
Johansson K. и др., 2013 г. [90]	12	46	n=8361. ИМТ 33,4 кг/м ² Ожирение: I ст. — 51%, II ст. — 23%, III ст — 8%. Случайно разделены на 2 группы: 1) VLCD и суточной калорийностью 500 ккал (n=3773), 2) LCKD и 1200–1500 ккал (n=4588). ПССП в 1-й группе у 1,8%, во 2-й — у 3,3%	В течение 6361 человеко-лет в 1-й группе выявлено n=48 камней в желчном пузыре, во 2-й группе — 14 (152 против 44/10 000 человеко-лет; коэффициент опасности 3,4, 95% ДИ 1,8–6,3; $P < 0,001$). Из 62 событий, связанных с наличием камней в желчном пузыре, 38 (61%) привели к холецистэктомии (n=29 в 1-й группе, n=9 — во 2-й; отношение рисков 3,2, 95% ДИ 1,5–6,8; $P = 0,003$)	Не описано. Исследование завершили 82% в 1-й группе и 78% во 2-й	Не описано	Потеря веса за год была больше в группе VLCKD (-11,1 против -8,1 кг; 95% ДИ -3,1–2,4; $p < 0,001$)	Риск развития калькулезного холецистита, требующего госпитализации или холецистэктомии, на фоне КД низкий, однако у пациентов, придерживавшихся VLCKD, он был в 3 раза выше, чем при потреблении 1200–1500 ккал

Мочекаменная болезнь

В ряде исследований были получены данные о высоком риске развития мочекаменной болезни (МКБ) на фоне соблюдения КД [18]. Примечательно, что наиболее часто МКБ регистрировалась в молодом возрасте, а также при наличии отягощенного семейного анамнеза и повышении соотношения Ca/Cr (креатинин) в моче $>0,2$. Анализ показал, что в составе камней преобладают мочевиная кислота, оксалаты кальция или смеси оксалата кальция и фосфата кальция/мочевой кислоты. Развитие подобного осложнения связывают с хроническим ацидозом, дегидратацией и усилением мальабсорбции жиров. При наличии отягощенного анамнеза по МКБ рекомендуется периодический контроль общего анализа мочи перед началом протокола.

Почечная недостаточность

Безопасность применения КД у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек часто вызывает ряд вопросов относительно рисков развития почечной недостаточности вследствие возможного увеличения потребления белковых продуктов. Итальянские ученые провели проспективное исследование с участием 92 пациентов, использующих VLCKD в течение 3 мес [92]. Тридцать восемь пациентов на момент включения в исследование имели ХБП 1–2 стадии, а остальные 54 условно были отнесены к группе контроля, так как скорость клубочковой фильтрации была

в норме. Авторы сообщают об отсутствии какой-либо отрицательной динамики почечной функции. Интересен тот факт, что результаты обследования 27,7% пациентов с почечной недостаточностью значительно улучшились через 3 мес соблюдения КД. Однако в связи с тем, что в настоящее время данных о результатах влияния более длительного применения КД на мочевыделительную систему нет, назначение низкоуглеводного рациона пациентам с сопутствующей патологией почек должно сопровождаться тщательным контролем со стороны специалистов (табл. 9).

Использование КД при наличии патологии почек требует периодического контроля, в том числе общего анализа мочи и определения доли белков в рационе.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Учитывая закономерное снижение синтеза инсулина и ИФР-1 на фоне КД, в настоящее время активно изучается ее возможное применение у пациентов с онкопатологией [93]. Большинство авторов исключают прямое влияние КД на канцерогенез. Предполагается, что именно сочетание КД со стандартными схемами лечения может позволить снизить дозы препаратов и даже проявления побочных эффектов. Шей М. (Hsieh M.) и соавт. продемонстрировали замедление роста плоскоклеточной карциномы на КД in vivo в сочетании

Таблица 9. Исследование влияния КД на работу мочевыделительной системы

Автор	Длительность, мес	Средний возраст, лет	Количество участников, n	Побочные эффекты	Оценка качества жизни	Лабораторные данные	Оценка состава тела	Снижение веса	Вывод авторов
Bruci A. и др., 2020 г. [93]	3,7±2	51,3±12,2 1) 47,96±12,97 2) 55,97±9,3	n=92. ИМТ 33,8±5,8 кг/м². Разделены на 2 группы: 1) СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м², 2) СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²	В первые дни: запор, диарея, спазмы в животе, тошнота, усталость, голод и головокружение. 7,7% пациентов — улучшение функции почек в конце диетического вмешательства	Не описана	СКФ до КД 94,46±18,75 мл/мин/1,73 м², после — 95,75±18,52 мл/мин/1,73 м² HbA _{1c} до КД 5,65±0,81%, после — 5,33±0,39%. ЛПНП до КД 120,17±42,92 мг/дл, после — 117,38±38,65 мг/дл. ТГ до КД 156,44±90,87 мг/дл, после — 102,62±35,71 мг/дл. Белок в моче до КД 12,43±9,50 мг/дл, после — 11,03±7,15 мг/дл	До КД жировая масса — 35,63±9,93, после 24,40±9,00	1-я группа — на 16,27±3 кг, 2-я группа — на 14,64±3,9 кг	КД является безопасным и эффективным диетическим вмешательством у пациентов с ожирением, страдающих легкой формой ХБП, требует медицинского наблюдения. При скрининге следует обратить внимание на уровень микроэлементов и изменение метаболизма костной ткани, а также контролировать объем потребления белка

с цитотоксической терапией, вероятно, за счет снижения экспрессии рецепторов GLUT1 [94]. КД оказывает выраженное противоопухолевое действие в модели ксенотрансплантата на мышцах, возможно, регулируя аутофагию клеток. Представляет интерес изучение влияния КД при раке молочной железы на фоне терапии рапамицином, одним из побочных эффектов которого считается развитие гипергликемии [95]. Контроль состояния углеводного обмена на фоне КД привел к снижению роста и дифференцировки раковых клеток у мышей, вызванных глюкозой.

Опубликованные данные доклинических и клинических исследований подтверждают определенный потенциал улучшения качества жизни таких пациентов при соблюдении КД, что позволяет рассмотреть данный рацион в качестве дополнительной меры. Однако отсутствие единых протоколов, широкой базы данных наблюдения и оценки отсроченных эффектов требует дальнейшего изучения вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не существует единого мнения, позволяющего широко применять низкоуглеводный вариант рациона, несмотря на наличие положительных клинических наблюдений у пациентов с СД 2 типа, ожирением, СПКЯ и различными неврологическими нарушениями. При этом КД становится все популярнее среди лиц даже без сопутствующей патологии, хотя столь радикальное изменение привычного рациона требует строгого медицинского наблюдения не только

диетологов, но и врачей других специальностей. Механизм действия, возможные побочные эффекты, в том числе и в отсроченном периоде, возможности применения сопутствующей медикаментозной терапии, особенно при нарушениях углеводного обмена, требуют дальнейшего изучения. Несмотря на то что данные о некоторых преимуществах КД стали публиковаться чаще, определенные опасения по поводу потенциальных рисков и использования в долгосрочной перспективе сохраняются из-за небольшого количества подобных клинических исследований, а также серьезных доводов о возможном негативном влиянии на риски сердечно-сосудистых катастроф, отраженных в выводах последних исследований на большой когорте пациентов. Примечательно, что существует серьезная нехватка руководств по этой теме, а использование и внедрение КД происходят в значительной степени в отсутствие четких доказательных показаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа была проведена при поддержке государственного задания АААА-А20-120011790162-0.

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. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393(10173):791-846. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
3. Churuangasuk C, Lean MEJ, Combet E. Carbohydrate knowledge, dietary guideline awareness, motivations and beliefs underlying low-carbohydrate dietary behaviours. *Sci Rep*. 2020;10(1):14423. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70905-2>
4. Huang CH, Okada K, Matsushita E, et al. Sex-Specific Association between Social Frailty and Diet Quality, Diet Quantity, and Nutrition in Community-Dwelling Elderly. *Nutrients*. 2020;12:2845. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12092845>
5. Musciogiuri G, Barrea L, Laudisio D, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *J Transl Med*. 2019;17:356 doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2104-z>
6. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-Carbohydrate Diet Review. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(3):300-308. doi: <https://doi.org/10.1177/0884533611405791>
7. Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №3. — С. 53-58. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):53-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460353-58>
8. Hall KD, Bemis T, Brychta R, et al. Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell Metabolism*. 2015; 22(3): 427-436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.021>
9. Ting R, Dugré N, Allan GM. Ketogenic diet for weight loss. *Can Fam Physician*. 2018;12:906.
10. Einhorn M. *Lectures on dietetics*. 1905. Saunders: Archived from the original on 29 August 2013. Retrieved 15 March 2020.
11. Banting W. Letter on corpulence, addressed to the public 1869. *Obes Res*. 1993;1(2):153-163. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1993.tb00605.x>
12. Woodyatt R.T. Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med (Chic)*. 1921;28(2):125-141. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1921.00100140002001>
13. Goodkin H.P. The founding of the American Epilepsy Society: 1936-1971. *Epilepsia*. 2007;48(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00913.x>
14. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci*. 2019;13:5. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00005>
15. Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. *Ketogenic Diet*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.
16. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-192. doi: <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>
17. Kuchkuntia AR, Shah M, Velapati S, et al. Ketogenic Diet: an Endocrinologist Perspective. *Curr Nutr Rep*. 2019;8:402-410. doi: <https://doi.org/10.1007/s13668-019-00297-x>

18. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, et al. Obesity Management Task Force (OMTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts*. 2021;14(2):222-245. doi: <https://doi.org/10.1159/000515381>
19. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;20(22):8767. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21228767>
20. Merlotti D, Cosso R, Eller-Vainicher C, et al. Energy Metabolism and Ketogenic Diets: What about the Skeletal Health? A Narrative Review and a Prospective Vision for Planning Clinical Trials on this Issue. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):435. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010435>
21. Valente-Silva P, Lemos C, Kofalvi A, et al. Ketone bodies effectively compete with glucose for neuronal acetyl-CoA generation in rat hippocampal slices. *NMR Biomed*. 2015;28:1111-1116. doi: <https://doi.org/10.1002/nbm.3355>
22. McCue MD. Starvation physiology: Reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. *Comp. Biochem. Physiol.* 2010;156:1-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.01.002>
23. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:157-170. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0352-x>
24. Stegenga H, Haines A, Jones K, et al. Guideline Development G. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:6608. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g6608>
25. Ye F, Li XJ, Jiang WL, et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015;11(1):26-31. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.1.26>
26. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. February 2016. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub3>
27. Liu H, Yang Y, Wang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018;3(1):9-17. doi: <https://doi.org/10.1002/epi4.12098>
28. Thompson L, Fecsk E, Salim M, Hall A. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia*. 2017;58(2):e36-e39. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13650>
29. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798-809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.009>
30. Olson CA, Iñiguez AJ, Yang GE, et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host Microbe*. 2021;29(9):1378-1392.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.07.004>
31. Christensen MG, Damsgaard J, Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2021;75(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1795924>
32. Phillips M.C.L., Murtagh D.K.J., Gilbertson L.J. et al Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial [published correction appears in *Mov Disord*. 2019;34(1):157]. *Mov Disord*. 2018;33(8):1306-1314. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.27390>
33. Reger MA, Henderson ST, Hale C, et al. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):311-314. doi: [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00087-3)
34. Croteau E, Castellano C-A, Richard MA, et al. Ketogenic Medium Chain Triglycerides Increase Brain Energy Metabolism in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;64(2):551-561. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-180202>
35. Ohnuma T, Toda A, Kimoto A, et al. Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. *Clin Interv Aging*. January 2016;11:29-36. doi: <https://doi.org/10.2147/CIAS.S95362>
36. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? *Neuropharmacology*. 2018;133:233-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.011>
37. McDonald TJW, Cervenka MC. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sci*. 2018;8(8):148. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci8080148>
38. Youm Y-H, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263-269. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3804>
39. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-563. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12820>
40. van der Louw EJTM, Desadien R, Vehmeijer FOL, et al. Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure*. 2015;32:75-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.007>
41. Ludwig DS. Lowering the Bar on the Low-Fat Diet. *JAMA*. 2016;316(20):2087. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15473>
42. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2933>
43. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(1):64-76. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12230>
44. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2021;21(9):32. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z>
45. Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice short article a ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell Metab*. 2017;26:539-546. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.005>
46. Newman JC, Covarrubias AJ, Zhao M, et al. Ketogenic Diet Reduces Midlife Mortality and Improves Memory in Aging Mice. *Cell Metab*. 2017;26(3):547-557.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.004>
47. Ellenbroek JH, van Dijk L, Töns HA, et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β - and α -cell mass but no weight loss in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2014;306:E552-E558. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00453.2013>
48. Han Y-M, Ramprasath T, Zou M-H. β -hydroxybutyrate and its metabolic effects on age-associated pathology. *Exp Mol Med*. 2020;52(4):548-555. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0415-z>
49. Yokose C, McCormick N, Rai SK, et al. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Care*. 2020;43(11):2812-2820. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1002>
50. Henderson G. Court of Last Appeal — The Early History of the High-fat Diet for Diabetes. *J Diabetes Metab*. 2016;7(8):696. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000696>
51. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, et al. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11(5):962. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11050962>
52. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
53. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of sglt-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr. Pract.* 2016;22:753-762. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>
54. Sainsbury E, Kizirian N.V., Partridge SR, et al. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:239-252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.026>
55. McArdle PD, Greenfield SM, Rilstone SK, et al. Carbohydrate restriction for glycaemic control in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(3):335-348. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13862>
56. Saslow LR, Summers C, Aikens JE, et al. Outcomes of a Digitally Delivered Low-Carbohydrate Type 2 Diabetes Self-Management Program: 1-Year Results of a Single-Arm Longitudinal Study. *JMIR Diabetes*. 2018;3(3):e12. doi: <https://doi.org/10.2196/diabetes.9333>
57. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, et al. Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(4):858-871. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13164>

58. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):304. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>
59. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):148-157. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12964>
60. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2021;21(9):32. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z>
61. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):780-790. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>
62. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*. 2016;39(5):808-815. doi: <https://doi.org/10.2337/dci15-1942>
63. Goday A, Bellido D, Sajoux I, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):e230-e230. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.36>
64. Vilar-Gomez E, Athinarayanan SJ, Adams RN, et al. Post hoc analyses of surrogate markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes in a digitally supported continuous care intervention: an open-label, non-randomised controlled study. *BMJ Open*. 2019;9(2):e023597. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023597>
65. Pellegrini S, Sordi V, Bolla AM, et al. Duodenal mucosa of patients with type 1 diabetes shows distinctive inflammatory profile and microbiota. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017;102:1468-1477. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3222>
66. Vilar-Gomez E, Athinarayanan SJ, Adams RN, et al. Diabetes Canada Position Statement on Low Carbohydrate Diets for Adults with Diabetes: A Rapid Review. *Can J Diabetes*. 2020;44(4):295-299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.04.001>
67. McClean A-M, Montorio L, McLaughlin Di, et al. Can a ketogenic diet be safely used to improve glycaemic control in a child with type 1 diabetes? *Arch Dis Child*. 2019;104(5):501-504. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314973>
68. de Bock M, Lobleby K, Anderson D, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series. *Pediatr. Diabetes*. 2018;19:129-137. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12527>
69. Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013;110(7):1178-1187. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513000548>
70. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, et al. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med*. 2017;63(4):242-251. doi: https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_16_17
71. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, et al. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*. 2020;18(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02277-0>
72. Li J, Bai WP, Jiang B, et al. Ketogenic diet in women with polycystic ovary syndrome and liver dysfunction who are obese: A randomized, open-label, parallel-group, controlled pilot trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(3):1145-1152. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.14650>
73. Mongioi LM, Cimino L, Condorelli RA, et al. Effectiveness of a Very Low Calorie Ketogenic Diet on Testicular Function in Overweight/Obese Men. *Nutrients*. 2020;12(10):2967. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102967>
74. Caprio M, Infante M, Moriconi E, et al. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1365-1386. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01061-2>
75. Kayode OT, Owolabi AV, Kayode AAA. Biochemical and histomorphological changes in testosterone propionate-induced benign prostatic hyperplasia in male Wistar rats treated with ketogenic diet. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110863. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2020.110863>
76. Wilson JM, Lowery RP, Roberts MD, et al. Effects of Ketogenic Dieting on Body Composition, Strength, Power, and Hormonal Profiles in Resistance Training Men. *J Strength Cond Res*. 2020;34(12):3463-3474. doi: <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001935>
77. Coleman JL, Carrigan CT, Margolis LM. Body composition changes in physically active individuals consuming ketogenic diets: a systematic review. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021;18(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s12970-021-00440-6>
78. Retterstøl K, Svendsen M, Narverud I, Holven KB. Effect of low carbohydrate high fat diet on LDL cholesterol and gene expression in normal-weight, young adults: A randomized controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;279:52-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.013>
79. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J*. 2017;38:2459-2472. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
80. Otvos JD, Mora S, Shalaurava I, et al. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011;5:105-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.02.001>
81. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007;192(1):211-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.007>
82. Pokharel Y, Tang Y, Bhardwaj B, et al. Association of lowdensity lipoprotein pattern with mortality after myocardial infarction: insights from the TRIUMPH study. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1458-1470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.09.002e4>
83. Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis DP, et al. Lower carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: a population-based cohort study and pooling of prospective studies. *Eur Heart J*. 2019;40(34):2870-2879. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz174>
84. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med*. 2010;153(5):289-298. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00003>
85. Akter S, Mizoue T, Nanri A, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Low carbohydrate diet and all cause and cause-specific mortality. *Clin Nutr*. 2021;40(4):2016-2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.022>
86. English LK, Ard JD, Bailey RL, et al. Evaluation of Dietary Patterns and All-Cause Mortality: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2122277. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.22277>
87. Bielohuby M, Matsuura M, Herbach N, et al. Short-term exposure to low-carbohydrate, high-fat diets induces low bone mineral density and reduces bone formation in rats. *J. Bone Miner. Res*. 2010;25:275-284. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090813>
88. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Amer. J. Clin. Nutr*. 2008;88:1678-1684. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26099>
89. Baloch M, Perveen B, Khan KS, Imtiaz F. Ketogenic diet to alleviate symptoms of gout. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(6):1111. doi: <https://doi.org/10.5455/JPMA.64633>
90. Johansson K, Sundström J, Marcus C, et al. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(2):279-284. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.83>
91. Paoli A, Mancin L, Bianco A, et al. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel)*. 2019;10(7):534. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10070534>
92. Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, et al. Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients with Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients*. 2020;12(2):333. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020333>
93. Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, et al. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. *PLoS One*. 2020;15(12):e0233662. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233662>
94. Hsieh M-H, Choe JH, Gadhvi J, et al. p63 and SOX2 Dictate Glucose Reliance and Metabolic Vulnerabilities in Squamous Cell Carcinomas. *Cell Rep*. 2019;28(7):1860-1878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.027>
95. He J, Lü L, Peng J, et al. Inhibitory effect of ketogenic diet on neuroblastoma in BALB/c-nu mouse models. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(8):1155-1164. doi: <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673>

Рукопись получена: 20.01.2021. Одобрена к публикации: 01.11.2021. Опубликовано online: 28.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Иванникова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Ivannikova, MD, PhD]; адрес: Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д. 16 [address: 16, 1-St Leonov, 129226 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2764-1049>; SPIN-код: 6841-4760; e-mail: doc.ivannikova@gmail.com

Алташина Марина Викторовна, к.м.н. [Marina V. Altashina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5557-6742>; SPIN-код: 2970-4485; e-mail: alt-mar@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванникова Е.В., Алташина М.В., Трошина Е.А. Кетогенная диета: история возникновения, механизм действия, показания и противопоказания // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 49-72. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12724>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivannikova EV, Altashina MV, Troshina EA. The ketogenic diet: history, mechanism of action, indications and contraindications. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):49-72. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12724>

АДИПОЦИТОКИНЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДЕФИНИЦИЮ, КЛАССИФИКАЦИЮ И РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

© Т.Н. Маркова^{1,2*}, Н.К. Мищенко², Д.В. Петина¹

¹Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Жировая ткань является эндокринным органом, синтезирующим большое количество биологически активных веществ — адипоцитокинов, влияющих на инсулинорезистентность (ИР), метаболизм глюкозы и липидов, процессы ангиогенеза и воспаления. Данные многочисленных исследований показывают тесную связь дисбаланса адипоцитокинов, формирующегося при избыточном отложении жировой ткани, с развитием сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В статье представлен обзор современной литературы, обобщающий данные о воздействии адипоцитокинов на печень, скелетные мышцы, жировую ткань, эндотелиальные клетки и процессы воспаления, а также представлена попытка дефиниции термина «адипоцитокины» и классификации адипоцитокинов с позиции их влияния на метаболические сдвиги и провоспалительный статус. Представители адипоцитокинов (адипонектин, оментин, лептин, резистин, фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-6) разделены на две группы: адипоцитокины, снижающие ИР, и адипоцитокины, повышающие ИР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жировая ткань; адипокины; адипоцитокины; инсулинорезистентность; воспаление.

ADIPOCYTOKINES: MODERN DEFINITION, CLASSIFICATION AND PHYSIOLOGICAL ROLE

© Tatyana N. Markova^{1,2*}, Nadezhda K. Mishchenko², Diana V. Petina¹

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Adipose tissue is an endocrine organ which produces a large number of secretory bioactive substances also known as adipocytokines affecting directly insulin resistance (IR), glucose and lipid metabolism, angiogenesis and inflammation. The studies show a close connection between the imbalance of adipocytokines formed as a result of excessive deposit of adipose tissue in the course of the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. In the present review, we summarize current data on the effect of the adipocytokines on the liver, skeletal muscles, adipose tissue, endothelial cells and inflammatory processes, as well as attempt to define the term «adipocytokines» and classify adipocytokines according to their influence on metabolic processes and pro-inflammatory status. Some of adipocytokines (adiponectin, omentin, leptin, resistin, tumor necrosis factor-α and interleukin-6) are divided into two groups: adipocytokines reducing IR, and adipocytokines increasing IR.

KEYWORDS: adipose tissue; adipokines; adipocytokines; insulin resistance; inflammation.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В процессе написания статьи использовались следующие базы данных: www.elibrary.ru, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.clinicaltrials.gov, поисковая система Google. Поиск проводился по ключевым словам: жировая ткань, адипоцитокины, инсулинорезистентность, воспаление.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних двух десятилетий все большее внимание уделяется изучению жировой ткани как эндокринного органа, способного вырабатывать адипоцитокины — биологически активные вещества, синтезируемые жировой тканью и обладающие многочисленными метаболическими эффектами [1]. В данном определении есть несколько неточностей. Во-первых, практически

все адипоцитокины вырабатываются не только жировой тканью, но и другими тканями, тогда, вероятно, термин «адипоцитокин» не в полной мере отражает действительность, во-вторых, необходимо провести некоторую дифференцировку между адипокинами и адипоцитокинами. Термин «адипоцитокин» признается не всеми учеными, поскольку цитокины — вещества, участвующие в иммунорегуляторных реакциях. Однако не все адипоцитокины обладают иммуномодулирующим действием [2]. На сегодня в научной литературе наряду с термином «адипоцитокин» выделяют понятие «адипокин». В настоящее время не разработаны четкие дефиниции данных терминов. Так, Н. Сао (2014) описывает адипоцитокины как вещества, синтезированные в жировой ткани вследствие взаимодействия между адипоцитами и иммунными клетками. Схема взаимодействия адипоцита и иммунных клеток, расположенных в жировой ткани, представлена на рисунке 1 [2].

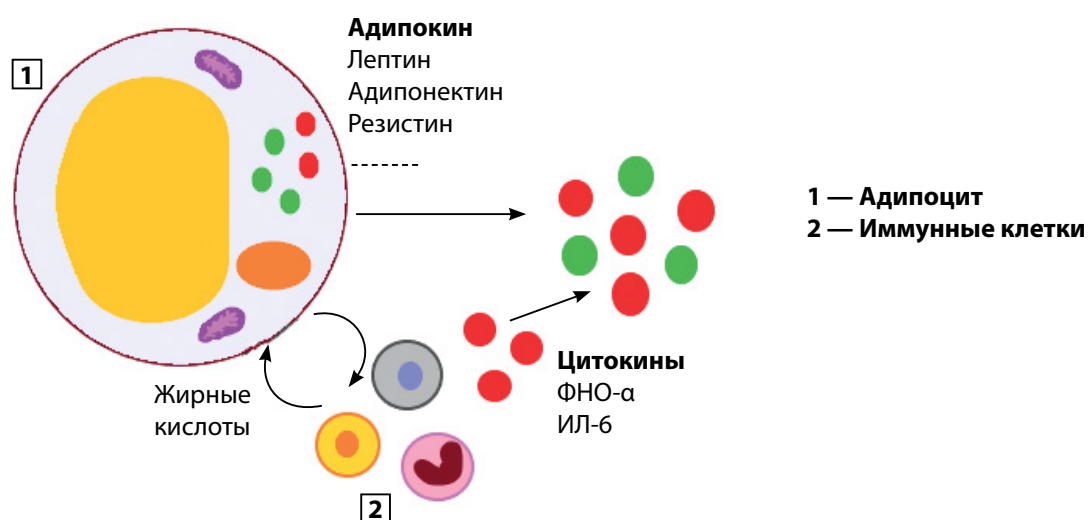


Рисунок. Схема взаимодействия адипоцита и иммунных клеток в жировой ткани [адаптировано 2].

В то же время Booth A. et al. (2015) не выделяют различий между терминами «адипоцитокин» и «адипокин» [3]. Следовательно, биологически активные вещества, продуцируемые жировой тканью, могут быть представлены как адипоцитокинами, так и адипокинами.

Современное представление о классификации адипоцитокинов основывается на их воздействии на клетки-мишени. Так, Ouchi N. et al. (2011) выделяют две группы адипоцитокинов: провоспалительные и противовоспалительные [4]. Согласно классификации Oh K.J. et al. (2016), адипоцитокины можно разделить на воспалительные, противовоспалительные и другие субстанции [5]. По данным литературы, лишь единичные статьи указывают на возможность классификации адипоцитокинов согласно месту их синтеза. Так, Чубриева С.Ю. и соавт. (2008) разделяют данные вещества на специфичные и неспецифичные для жировой ткани адипоцитокины [6].

В таблице 1 суммированы несколько классификаций адипоцитокинов.

В настоящем обзоре представлена классификация адипоцитокинов с позиции их влияния на инсулинорезистентность (ИР). Семь представителей адипоцитокинов разделены на две группы: адипоцитокины, снижающие ИР, и адипоцитокины, повышающие ИР. В 2005 г. Международная ассоциация диабета (IDF) выделила понятие ИР в качестве основного звена патогенеза метаболического синдрома (МС), включающего в себя абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушения углеводного обмена и артериальную гипертензию [7]. МС является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Изучение биологически активных веществ, снижающих или повышающих ИР, позволит разработать стратегии лечения данных заболеваний.

Таблица 1. Классификация адипоцитокинов

Автор	Ouchi N. et al. [4]	Oh K.J. et al. [5]	Чубриева С.Ю. [6]
Группы	1. Провоспалительные: - лептин - резистин - ретинол-связывающий белок - липокалин-2 - ангиопозитин-подобный белок-2 - фактор некроза опухоли альфа - интерлейкин-6 - интерлейкин-18 - хемокины (CCL2, CXCL5) - висфатин 2. Противовоспалительные: - адипонектин - секретируемый человеческий протеин-5, родственный белкам Frizzled	1. Провоспалительные: - лептин - резистин - фактор некроза опухоли альфа - интерлейкин-6 - ретинол-связывающий белок 2. Противовоспалительные: - адипонектин - фактор роста фибробластов-21 - секретируемый человеческий протеин-5, родственный белкам Frizzled 3. Другие: - иризин - фетуин-А	1. Специфичные для жировой ткани: - адипонектин - лептин 2. Неспецифичные для жировой ткани: - ингибитор-1 активатора плазминогена - фактор некроза опухоли альфа

АДИПОЦИТОКИНЫ, СНИЖАЮЩИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

К группе адипоцитокинов, снижающих ИР, отнесены адипонектин, оментин и лептин.

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин представляет собой белок, состоящий из 244 аминокислот и имеющий коллагеноподобный участок. Данный адипоцитокин циркулирует в плазме крови в виде различных изоформ: низкомолекулярного тримера, среднемолекулярного гексамера и высокомолекулярного олигомера, среди которых биологически активной формой гормона является высокомолекулярный олигомер. В настоящее время получены данные, что адипонектин синтезируется не только адипоцитами жировой ткани, но и другими клетками, включая остеобласты, клетки паренхимы печени, миоциты, эпителиальные клетки и плацентарную ткань [8]. Адипонектин взаимодействует с двумя типами рецепторов: AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 расположен во многих тканях организма, преимущественно в скелетных мышцах. AdipoR2 представлен главным образом в клетках печени [8]. С помощью данных рецепторов адипонектин оказывает многочисленные метаболические эффекты.

Так, в исследованиях показано, что под действием адипонектина в скелетных мышцах происходит усиление поглощения глюкозы, а также активируется процесс окисления жирных кислот. При изучении эффектов адипонектина на гепатоциты выявлено подавление процессов глюконеогенеза и гликогенолиза. Кроме того, адипонектин способен повышать активность карнитин-пальмитилтрансферазы I и усиливать окисление жирных кислот в митохондриях клеток печени, одновременно уменьшая активность ключевых ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот. Снижение уровня жирных кислот в гепатоцитах приводит к уменьшению ИР, так как триглицериды являются антагонистами инсулина [9].

Высокая экспрессия адипонектина отмечается не только в скелетных мышцах и печени, но и в жировой ткани. Благодаря своей аутокринной активности адипонектин способствует дифференцировке клеток адипоцитов, стимулирует адипогенез, повышает содержание липидов в адипоцитах, а также усиливает инсулин-направленный транспорт глюкозы [10]. Особый интерес представляет изучение влияния адипонектина на метаболические процессы у мышей, лишенных лептина, с гиперфагией (мыши ob/ob). В данном исследовании повышенный уровень адипонектина вызывал перераспределение триглицеридов из печени и мышечной ткани в жировую ткань, что улучшало чувствительность тканей к инсулину и приводило к нормализации уровня глюкозы крови и инсулина. Одновременно наблюдалось заметное улучшение метаболизма глюкозы в жировой ткани, сопровождающееся уменьшением количества макрофагов и снижением экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Кроме того, избыточная экспрессия адипонектина у мышей ob/ob приводила к увеличению количества подкожножировой клетчатки и усилению ее васкуляризации. В целом можно сделать вывод, что повышенное количество адипонектина приводит к массивному увеличению количества подкожножировой клет-

чатки и предотвращает развитие ИР, обусловленное избыточным потреблением пищи [11].

Особый интерес представляет ассоциация уровня адипонектина и количества висцеральной жировой ткани. Так, известно, что концентрация данного адипоцитокина в сыворотке крови отрицательно коррелирует с количеством висцеральной жировой ткани [12]. По данным Reneau J., секреция адипонектина висцеральной жировой ткани уменьшается с увеличением степени ожирения, в то время как секреция изучаемого адипокина под кожей жировой клетчаткой остается неизменной, особенно у женщин. Это наблюдение может объяснить более низкие уровни циркулирующего адипонектина у лиц с центральным типом ожирения [13].

Важное значение имеет влияние адипоцитокина на поджелудочную железу. Так, результаты исследований показали, что введение адипонектина тучным мышам подавляет высвобождение инсулина при базальных концентрациях глюкозы и усиливает секрецию инсулина при ее повышенной концентрации. Также в опытах на мышах продемонстрирована способность адипонектина предотвращать апоптоз β -клеток поджелудочной железы, вызванный избыточным воздействием липидов и цитокинов [14].

Адипонектин оказывает влияние на сосудистый гомеостаз, воздействуя на важные сигнальные пути в эндотелиальных клетках и модулируя воспалительные реакции в субэндотелиальном пространстве. Влияние данного адипокина на сердечно-сосудистую систему частично опосредовано увеличением активности 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, что приводит к повышению концентрации оксида азота и предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток. Также адипонектин препятствует активации эндотелиальных клеток после стимуляции провоспалительными веществами, такими, как TNF α и ядерный фактор каппа-в [15].

Таким образом адипонектин можно отнести к адипоцитокинам, снижающим ИР и обладающим противовоспалительным и антиатерогенным действиями. Благодаря описанным выше метаболическим эффектам, содержание данного адипокина исследуется у пациентов с СД2 [9, 16], ССЗ [9] и ожирением [16].

ОМЕНТИН

Оментин (интелектин-1) — белок, состоящий из 313 аминокислотных остатков. Данное вещество вырабатывается преимущественно стромальными сосудистыми клетками висцеральной жировой ткани [17]. Также он может синтезироваться в эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках кишечника [17], эпикардальной жировой ткани, легких, яичниках и плаценте [18]. В настоящее время специфические рецепторы оментина не идентифицированы [19].

В исследованиях *in vitro* показано, что оментин повышает чувствительность адипоцитов человека к инсулину. Так, рекомбинантный оментин индуцировал фосфорилирование протеинкиназы B и усиливал стимулированное инсулином поглощение глюкозы как в подкожножировой клетчатке, так и в висцеральной жировой ткани [17]. Влияние оментина на скелетные мышцы до конца не изучено. Согласно данным литературы, в настоящее время не проведены крупные исследования, направленные на определение его

функциональной роли в скелетных мышцах с использованием моделей грызунов или тканей человека [20].

Также большой интерес представляет влияние оментина на эндотелиальные клетки. В исследованиях определено снижение активности TNF α под влиянием оментина, что в дальнейшем приводит к уменьшению синтеза молекул адгезии [21, 22]. Кроме того, в опытах на крысах, страдающих СД2, выявлено улучшение эндотелиальной дисфункции под воздействием оментина [23]. Таким образом, оментин оказывает противовоспалительное действие на сосудистую стенку [22].

В исследованиях *in vivo* уровень оментина в плазме крови обратно коррелировал с индексом массы тела и показателями ИР, положительно — с содержанием адипонектина и холестерина липопротеинов высокой плотности. Таким образом, снижение уровня оментина связано с увеличением риска развития ожирения и ИР [24]. Также, по данным исследований, выявлена взаимосвязь между концентрацией оментина и нарушениями углеводного обмена и ССЗ. Так, достоверное снижение уровня оментина зафиксировано у пациентов с СД2 [25].

В целом оментин можно классифицировать как адипоцитокин, снижающий ИР. Однако необходимы дальнейшие исследования, уточняющие физиологическую роль оментина в углеводном обмене.

ЛЕПТИН

Лептин — белок, состоящий из 146 аминокислот [26]. Данный адипокин синтезируется преимущественно жировой тканью и в небольшом количестве слизистой дна желудка [27]. Структура лептина сходна по своему строению с провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [26]. Лептин опосредует свои эффекты, связываясь со специфическими рецепторами (ObR), экспрессируемыми в головном мозге, а также в периферических тканях (нервной ткани, печени, поджелудочной железе, сердце и кишечнике) [28].

Главным органом-мишенью лептина служит дугообразное ядро гипоталамуса. Данное ядро играет важную роль в регулировании аппетита и энергетического гомеостаза. Нейроны дугообразного ядра содержат орексигенные (агути-подобный белок/нейропептид Y) и анорексигенные пептиды (проопиомеланокортин). Связывание лептина с нейронами дугообразного ядра приводит к высвобождению проопиомеланокортина и ингибированию выделения агути-подобного белка/нейропептида Y, что вызывает снижение аппетита [28].

Лептин также воздействует на печень, скелетные мышцы и жировую ткань. Так, по результатам исследований обнаружено, что описанный белок ограничивает накопление триглицеридов в печени и скелетных мышцах. Кроме того, лептин модулирует функцию β -клеток поджелудочной железы. По мере увеличения массы тела повышенная выработка данного вещества приводит к предотвращению накоплению липидов в β -клетках. Также в исследованиях на животных показано, что лептин ингибирует секрецию инсулина поджелудочной железой [29]. Влияние лептина на сосудистую стенку до конца не изучено. В литературе имеются данные, сообщающие как о проангиогенном, так и об антиангиогенном действии описанного вещества [30].

Исследования, оценивающие роль лептина в иммунных реакциях, показали провоспалительное действие данного адипоцитокина [31]. Так, показано, что лечение лептином увеличивало выработку моноцитами цитокинов 1 типа, включая ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF α , а также резистин [32].

Известным является факт, что у лиц с ожирением часто наблюдается лептинорезистентность. В ее основе лежат изменения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, нарушение передачи сигнала от данного белка к рецепторам и, как следствие, снижение синтеза нейротрансмиттеров и нейромедиаторов в ответ на действие лептина. Ослабление чувствительности к описанному адипоцитокину в головном мозге приводит к избыточному накоплению триглицеридов в жировой ткани, а также в мышцах, печени и поджелудочной железе, что в конечном итоге нарушает секрецию инсулина [29].

Лептин подавляет потребление пищи и способствует расходованию энергии. Независимо от этих эффектов, лептин улучшает чувствительность периферических тканей (печени и скелетных мышц) к инсулину и модулирует функцию β -клеток поджелудочной железы. В большинстве случаев у пациентов с ожирением, несмотря на высокий уровень циркулирующего в кровеносном русле лептина, не происходит снижения веса, что отражает наличие лептинорезистентности [29].

В диагностическом плане лептин служит критерием диагностики редких форм ожирения. Так, согласно российским рекомендациям по лечению ожирения и коморбидных заболеваний, определение уровня данного адипоцитокина проводится при подозрении на моногенные формы ожирения [33].

АДИПОЦИТОКИНЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

В группу адипоцитокинов, повышающих ИР, отнесены резистин, ретинол-связывающий протеин 4 (RBP4) и маркеры воспаления (TNF α , ИЛ-6).

РЕЗИСТИН

Резистин — низкомолекулярный белок, принадлежащий семейству резистиноподобных молекул. Первоначально данный адипоцитокин был выделен из жировой ткани, однако позже обнаружено, что основными источниками синтеза резистина являются макрофаги [34]. Резистин выявлен и в других органах и тканях: в костном мозге, легких, плаценте и β -клетках поджелудочной железы [35]. В настоящее время специфические рецепторы резистина не обнаружены [34].

В исследованиях на животных показано, что введение резистина мышам, страдающим ожирением, приводило к развитию нарушенной толерантности к глюкозе. В то же время уменьшение концентрации описываемого адипоцитокина снижало уровень глюкозы крови у мышей с ожирением и улучшало толерантность к глюкозе у здоровых животных. Данный белок снижал поглощение глюкозы скелетными мышцами независимо от активируемых инсулином сигнальных путей [36]. Кроме того, в опытах на крысах под влиянием резистина выявлено усиление активности апоптоза β -клеток поджелудочной железы при наличии инсулиномы [37]. Также показано, что описанный адипоци-

токин в гепатоцитах крыс приводил к замедлению процессов гликогенеза и усилению гликогенолиза. Таким образом, содержание гликогена в печени уменьшалось [38].

В то же время влияние резистина на развитие гиперинсулинемии и ИР у людей до конца не изучено. В настоящее время в литературе имеются данные, свидетельствующие как о положительной корреляции между уровнями резистина и ожирением или ИР [39], так и об отсутствии изменений концентрации данного белка при ожирении, ИР и СД2 [40]. Однако большинство ученых описывают резистин как потенциальный фактор развития ИР и СД2. Так, показано, что специфические нуклеотидные полиморфизмы в гене *RETN*, кодирующем синтез резистина, вызывают ожирение, ИР и СД2 [41]. В исследованиях выявлен высокий уровень резистина в сыворотке крови у пациентов с ожирением и зафиксирована прямая корреляционная связь между уровнем данного адипоцитокина и массой жировой ткани [41].

Кроме влияния резистина на ИР, выявлены и другие эффекты описанного белка. Так, резистин принимает участие в процессах воспаления и дисфункции эндотелия [41, 42]. Резистин обладает способностью активировать эндотелий, стимулируя высвобождение эндотелина-1, а также нарушает регуляцию молекул адгезии и хемокинов в сосудистых клетках [41]. Кроме того, отмечена способность резистина проявлять сильные провоспалительные свойства за счет активации секреции TNF α , ИЛ-6, ИЛ-12, моноцитарного хемотаксического протеина-1 через NF- κ B-опосредованный путь [42].

В настоящее время резистин рассматривается как белок, усиливающий ИР. Данный адипоцитокин способен усугублять развитие клинических состояний, таких как ожирение, СД2 и ССЗ.

РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ ПРОТЕИН 4 (RBP4)

Ретинол-связывающий протеин 4 (RBP4) — белок, относящийся к семейству транспортных белков липокалинов и переносающий в кровеносном русле ретинол, известный как витамин А. Экспрессия данного вещества наиболее высока в печени, где содержится основное количество витамина А в организме. Однако RBP4 синтезируется в жировой ткани и в меньшем количестве в почках, пигментном эпителии сетчатки, яичках, легких и сосудистом сплетении желудочков головного мозга [43]. В настоящее время идентифицированы два рецептора RBP4 (STRA6 и RBP4R2), которые опосредуют поглощение и высвобождение ретинола через клеточную мембрану [43, 44].

Основная биологическая роль RBP4 заключается в транспортировке ретинола из печени в органы-мишени [43]. Однако в литературе имеются данные, подтверждающие взаимосвязь между повышенным уровнем описанного белка и развитием ИР и СД2. Так, полиморфизм гена *RBP4*, приводящий к увеличению экспрессии RBP4 в жировой ткани [45], повышает риск развития СД2 у людей [46].

В настоящее время наиболее детально изучено влияние данного адипоцитокина на метаболизм глюкозы и липидов у животных. Так, искусственно индуцированное повышение уровня RBP4 вызывает резистентность к инсулину [47], а снижение концентрации данного ве-

щества у тучных мышей улучшает чувствительность к инсулину [48]. Повышение уровня RBP4 увеличивает экспрессию основного фермента глюконеогенеза — фосфоенолпируваткарбоксикиназы — в печени и нарушает действие инсулина в скелетных мышцах [47]. Гиперэкспрессия RBP4 в жировой ткани мышей приводит к активации липолиза с последующим высвобождением свободных жирных кислот в кровеносное русло, а также к усилению процессов воспаления в жировой ткани [49].

Исследования влияния RBP4 на маркеры ИР у людей ограничены. Так, в работе Kilicarslan M. et al. показано, что содержание RBP4 в печени, висцеральной жировой ткани и подкожной жировой клетчатке повышено у пациентов с морбидным ожирением. Концентрация RBP4 в кровеносном русле обратно коррелирует с инсулинозависимым подавлением липолиза и эндогенной продукцией глюкозы и утилизацией глюкозы периферическими тканями вследствие нарушения действия инсулина в скелетных мышцах. Кроме того, имеется связь между уровнями мРНК RBP4 и показателями мРНК маркеров воспаления в жировой ткани. Данный адипоцитокин оказывает свое действие прямо и косвенно через активацию макрофагов с помощью повышения уровня TNF α [50]. Также по результатам исследования Васюка Ю.А. и соавт. выявлено негативное влияние RBP4 на кардиометаболические риски у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением [51].

Таким образом, RBP4 — не только белок, участвующий в транспорте ретинола, но и вещество, регулирующее обмен глюкозы и липидов, а также участник иммунных реакций.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Согласно данным литературы, при наличии ожирения отмечается значительная инфильтрация жировой ткани макрофагами, способными секретировать провоспалительные цитокины (TNF α , ИЛ-6 и другие). Кроме того, под действием TNF α преадипоциты начинают выработку провоспалительных цитокинов, способствуя дальнейшей активации макрофагов. Таким образом, формируется порочный круг, характеризующийся снижением чувствительности адипоцитов к инсулину [52].

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА (TNF α)

Фактор некроза опухолей альфа (TNF α) — провоспалительный цитокин, секретируемый преимущественно макрофагами [53]. По данным литературы известно, что TNF α снижает экспрессию инсулинозависимого транспортера глюкозы — GLUT-4, который локализуется в адипоцитах, скелетных мышцах и миокарде [54]. Кроме того, данный цитокин, индуцируя фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора-1, ингибирует действие инсулина [55]. В адипоцитах TNF α стимулирует липолиз, увеличивая уровень свободных жирных кислот [55]. Кроме того, TNF α обладает прямым провоспалительным эффектом в отношении сосудистых клеток, вызывая развитие дисфункции эндотелия [56].

Метаанализ исследований показал, что уровень TNF α в сыворотке крови значительно повышен как у пациентов с СД1, так и у лиц с СД2, что отражает высокий

Таблица 2. Классификация адипоцитокинов в зависимости от основных эффектов

Адипоцитокины	Метаболические эффекты	Влияние на воспалительный процесс
Снижающие ИР		
Адипонектин	- Подавление глюконеогенеза, гликогенолиза в печени - Стимуляция окисления жирных кислот в печени и скелетных мышцах - Стимуляция поглощения глюкозы в печени и скелетных мышцах - Стимуляция секреции инсулина	Снижает
Оментин	- Усиление поглощения глюкозы в адипоцитах	Снижает
Лептин	- Стимуляция окисления жирных кислот в печени, поджелудочной железе и скелетных мышцах - Модуляция функции β-клеток поджелудочной железы	Повышает
Повышающие ИР		
Резистин	- Снижение захвата глюкозы скелетными мышцами, усиление гликогенолиза, апоптоз β-клеток в опытах на животных	Повышает
RBP4	- Снижение захвата глюкозы скелетными мышцами, усиление глюконеогенеза, стимуляция липолиза в опытах на животных	Повышает
TNF α	- Модуляция действия инсулина в печени и скелетных мышцах - Снижение захвата глюкозы скелетными мышцами, жировой тканью - Стимуляция липолиза в жировой ткани	Повышает
ИЛ-6	- Модуляция действия инсулина в печени и скелетных мышцах - Снижение захвата глюкозы жировой тканью - Стимуляция липолиза в жировой ткани	Повышает

Примечание: ИР — инсулинорезистентность; RBP4 — ретинол-связывающий протеин 4; TNF α — фактор некроза опухолей альфа; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

провоспалительный статус при СД в целом и связь ИР с воспалением при СД2 [57, 58]. Применение ингибиторов TNF α у лиц с метаболическим синдромом привело к снижению уровня гликемии натощак и повышению концентрации адипонектина [59]. Таким образом, TNF α играет важную роль в развитии ИР.

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 (ИЛ-6)

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — цитокин, который синтезируется главным образом макрофагами [52]. В скелетных мышцах во время физических упражнений ИЛ-6 увеличивает поглощение глюкозы, что приводит к гипертрофии мышц, миогенезу и окислению жирных кислот, а также оказывает противовоспалительное действие [60]. В то время как в жировой ткани и печени данный белок усиливает ИР. Так, ИЛ-6 снижает индуцированное инсулином фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1, вследствие чего тормозится захват глюкозы адипоцитами [60] и усиливается липолиз [55]. Также показано, что повышение концентрации ИЛ-6 наблюдается у пациентов с СД2 [60]. В целом, оценивая суммарное воздействие данного цитокина на биохимические процессы, ИЛ-6 можно отнести к веществам, усиливающим ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адипоцитокины — это биологически активные вещества, вырабатываемые преимущественно жировой тканью и другими тканями организма, влияющие на метаболические процессы, в первую очередь на жировой

и углеводный обмены. На наш взгляд, все описанные в статье биологически активные вещества с учетом их влияния на воспалительный статус являются адипоцитокинами, поэтому нецелесообразно выделять отдельный термин «адипокины». С учетом их основных механизмов действия имеет смысл классифицировать адипоцитокины в группы в зависимости от влияния на метаболические эффекты и воспалительный процесс. Попытка суммировать эффекты адипоцитокинов представлена в таблице 2.

Дальнейшие исследования, оценивающие физиологическую роль адипоцитокинов, помогут расширить диагностические критерии оценки уровня данных веществ в кровеносном русле и, возможно, позволят создать терапевтические средства для лечения патологических состояний, таких как ожирение, СД2 и ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник 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. Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, проверка статьи, внесение коррективов, утверждение рукописи; Мищенко Н.К. — дизайн статьи, сбор и обработка материалов, написание текста; Петина Д.В. — сбор и обработка материалов, 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
2. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*. 2014;220(2):47-59. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0339>
3. Booth A, Magnuson A, Fouts J, et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2015;21(1):57-74. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0037>
4. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2921>
5. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, et al. Metabolic Adaptation in Obesity and Type II Diabetes: Myokines, Adipokines and Hepatokines. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):8. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18010008>
6. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный орган // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — 2008. — №1. — С. 32-44. [Chubrieva SJu, Gluhov NV, Zajchik AM. Adipose tissue as endocrine organ. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2008;(1):32-44 (In Russ.)].
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
8. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
9. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
10. Fu Y, Luo N, Klein RL, et al. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid Res*. 2005;46:1369-1379. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M400373-JLR200>
11. Kim JY, Van De Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest*. 2007;117:2621-2637. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI31021>
12. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):119-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.08.006>
13. Reneau J, Goldblatt M, Gould J, et al. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198889. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198889>
14. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab*. 2016;23(5):770-784. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>
15. Sowka A, Dobrzyn P. Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Adiponectin in Vascular Homeostasis. *Cells*. 2021;10(6):1485. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10061485>
16. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11:136. doi: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20
17. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1253-E1261. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00572.2004>
18. Halabis M, Dziedzic M, Warchulinska J, et al. Omentin - a new adipokine with many roles to play. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2015;28(3):176-180. doi: <https://doi.org/10.1515/cipms-2015-0067>
19. Zhou Y, Zhang B, Hao C, et al. Omentin-A Novel Adipokine in Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):73. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010073>
20. Nicholson T, Church C, Baker DJ, et al. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *J Inflamm (Lond)*. 2018;15:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0185-8>
21. Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(2):401-406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.110>
22. Kazama K, Usui T, Okada M, et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *European journal of pharmacology*. 2012;686(1-3):116-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.04.033>
23. Leandro A, Queiroz M, Azul L, et al. Omentin: A novel therapeutic approach for the treatment of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2021;162:233-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.021>
24. Celia M. de Souza Batista, Rong-Ze Yang, Mi-Jeong Lee, et al. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-1661. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1506>
25. Вербовой А.Ф., Соломонова Е.С., Пашенцева Ф.В. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа // *Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки*. — 2012. — №3. — С. 52-59. [Verbovoj AF, Solomonova ES, Pashenceva FV. Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *University proceedings. Volga Region. Medical sciences*. 2012;3:52-59 (In Russ.)].
26. Peelman F, Zabeau L, Moharana K, et al. 20 years of leptin: Insights into signaling assemblies of the leptin receptor. *Journal of Endocrinology*. 2014;223(1):T9-T23. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0264>
27. Cammisotto PG and Bendayan M. Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa. *Histol Histopathol*. 2007;22(2):199-210. doi: <https://doi.org/10.14670/HH-22.199>
28. Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
29. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, et al. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(11-12):741-751. doi: <https://doi.org/10.2119/2008-00058>
30. Taherogorabi Z, Khazaei M. Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. *Adv Biomed Res*. 2015;4:79. doi: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.156526>
31. Kiernan K, MacIver NJ. The Role of the Adipokine Leptin in Immune Cell Function in Health and Disease. *Front Immunol*. 2021;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622468>
32. Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, Raptis SA. High Insulin and Leptin Increase Resistin and Inflammatory Cytokine Production from Human Mononuclear Cells. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/487081>
33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
34. Li Y, Yang Q, Cai D, et al. Resistin, a Novel Host Defense Peptide of Innate Immunity. *Front Immunol*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.699807>
35. Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(1):29-34.
36. Moon B, Kwan JJ-M, Duddy N, et al. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2003;285(1):E106-115. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00457.2002>
37. Gao C, Zhao D, Qiu J, et al. Resistin induces rat insulinoma cell RINm5F apoptosis. *Mol. Biol. Rep*. 2009;36:1703-1708. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-008-9371-8>
38. Yang Y, Xiao M, Mao Y, et al. Resistin and insulin resistance in hepatocytes: resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level. *Biomed. Pharmacother*. 2009;63:366-374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.06.033>
39. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes. Res*. 2003;11:997-1001. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.137>

40. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating Resistin Levels Are Not Associated with Obesity or Insulin Resistance in Humans and Are Not Regulated by Fasting or Leptin Administration: Cross-Sectional and Interventional Studies in Normal, Insulin-Resistant, and Diabetic Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4848-4856. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030519>
41. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, et al. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev*. 2019;178:46-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.01.004>
42. Tripathi D, Kant S, Pandey S, et al. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J*. 2020;287(15):3141-3149. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15322>
43. Steinhoff JS, Lass A, Schupp M. Biological Functions of RBP4 and Its Relevance for Human Diseases. *Front Physiol*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.659977>
44. Alapatt P, Guo F, Komanetsky SM, et al. Liver retinol transporter and receptor for serum retinol-binding protein (RBP4). *J Biol Chem*. 2013;288(2):1250-65. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.369132>
45. Munkhtulga L, Nagashima S, Nakayama K, et al. Regulatory SNP in the RBP4 gene modified the expression in adipocytes and associated with BMI. *Obesity*. 2010;18:1006-1014. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.358>
46. Van Hoek M, Dehghan A, Zillikens MC, et al. An RBP4 promoter polymorphism increases risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:1423-1428. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1042-8>
47. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436:356-362. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03711>
48. Ma X, Zhou Z, Chen Y, et al. RBP4 functions as a hepatokine in the regulation of glucose metabolism by the circadian clock in mice. *Diabetologia*. 2016;59:354-362. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3807-1>
49. Lee SA, Yuen JJ, Jiang H, et al. Adipocytespecific overexpression of retinol-binding protein 4 causes hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. 2016;64:1534-1546. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28659>
50. Kilicarslan M, de Weijer BA, Simonytė Sjödin K, et al. RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women. *FASEB J*. 2020;34(5):6099-6110. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201901979RR>
51. Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н., и др. Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — Т. 4. — №156. — С. 14–18. [Vasyuk YuA, Sadulaeva IA, Yushchuk EN, et al. Retinol Binding protein as a marker of cardiovascular risk in arterial hypertension and obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4(156):14-18 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-14-18>
52. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-1830. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI19451>
53. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001;104(4):487-501. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00237-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00237-9)
54. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(1):105-110. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>
55. Foley KP, Chen Y, Barra NG, et al. Inflammation promotes adipocyte lipolysis via IRE1 kinase. *J Biol Chem*. 2021;296:100440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100440>
56. Wang B, Chen R, Gao H, et al. A comparative study unraveling the effects of TNF- α stimulation on endothelial cells between 2D and 3D culture. *Biomed Mater*. 2020;15(6):065018. doi: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab95e3>
57. Qiao Y, Chen Y, Pan Y, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176157. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176157>
58. Liu C, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016;86:100-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2016.06.028>
59. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E146-150. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1170>
60. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol*. 2013;216(1):T1-T15. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-12-04>

Рукопись получена: 21.08.2021. Одобрена к публикации: 06.12.2021. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [address: 3 Pehotnaja street, 123182 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; SPIN-код: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Мищенко Надежда Константиновна, аспирант, врач-эндокринолог [Nadezhda K. Mishchenko, PhD student, endocrinologist]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-5626>; SPIN-код: 1975-9680; e-mail: mischenko.nadejda2015@yandex.ru

Петина Диана Викторовна, врач-эндокринолог [Diana V. Petina, endocrinologist]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-5041>; SPIN-код: 7224-3114; e-mail: doctor_di93@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 73-80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12805>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73-80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12805>

ТЯЖЕЛЫЕ КОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *MEN1*

© А.К. Еремкина^{1*}, Д.В. Сазонова¹, Е.Е. Бибик¹, А.З. Шейхова¹, А.В. Хайриева¹, Ю.В. Буклемишев², Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) — это редкое наследственное заболевание, проявляющееся различными комбинациями из более чем 20 эндокринных и неэндокринных опухолей. К сожалению, ни одна из описанных мутаций *MEN1* не была связана со специфическим клиническим фенотипом даже в пределах одной семьи. Синдром МЭН1 — самая частая причина наследственного первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), пенетрантность заболевания которым превышает 50% к 20 годам и достигает 95% к возрасту 40 лет. В то же время ПГПТ с развитием гиперплазии или аденом околощитовидных желез (ОЩЖ) — наиболее характерное проявление синдрома МЭН1. К одному из ключевых симптомов при ПГПТ, как при спорадической, так и наследственной форме заболевания, относится поражение костной ткани. На момент постановки диагноза при ПГПТ/МЭН1 минеральная плотность костной ткани, как правило, ниже в сравнении со спорадической формой ПГПТ. Это может быть обусловлено как избыточной секрецией паратиреоидного гормона в период набора пика костной массы, сопутствующими компонентами синдрома, большим объемом оперативного лечения, так и непосредственным влиянием мутации в гене менина на костное ремоделирование. В представленном клиническом наблюдении мы описываем молодого пациента с редкой мутацией гена *MEN1* и тяжелым течением фиброзно-кистозного остеоита вследствие ПГПТ. Диагноз ПГПТ был установлен спустя 5 лет от первых костных осложнений и повторных ортопедических вмешательств. После успешного хирургического лечения ПГПТ наблюдался синдром «голодных костей», а через 6 месяцев, на фоне терапии препаратами витамина D и карбоната кальция, отмечалась положительная динамика в виде прироста минеральной плотности костной ткани в осевых отделах скелета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1; первичный гиперпаратиреоз; снижение минеральной плотности костей; менин; фиброзно-кистозный остеоит; патологические переломы костей.

SEVERE BONE COMPLICATIONS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN A YOUNG PATIENT WITH THE RARE VERIFIED MUTATION OF *MEN1*

© Anna K. Eremkina^{1*}, Daria V. Sazonova¹, Ekaterina E. Bibik¹, Aminat Z. Sheikhova¹, Angelina V. Khairieva¹, Yuri V. Buklemishev², Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov (Priorov CITO), Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1) is a rare inherited disorder that can include combinations of more than 20 endocrine and non-endocrine tumors. Unfortunately, none of the described *MEN1* mutations has been associated with a peculiar clinical phenotype, even within members of the same family, thus a genotype-to-phenotype correlation does not exist. MEN1 syndrome is the most common cause of hereditary primary hyperparathyroidism (PHPT), the disease penetrance of which exceeds 50% by the age of 20 and reaches 95% by the age of 40. At the same time, PHPT with hyperplasia or adenomas of the parathyroid glands (PTG) is the most distinctive manifestation of the MEN1 syndrome. One of the main symptoms of PHPT, both in sporadic and hereditary forms of the disease, is bone damage. At the time of diagnosis in PHPT/MEN1, the bone mineral density is generally lower in comparison with the sporadic form of PHPT. This may be due to excessive secretion of parathyroid hormone during the period of peak bone mass, concomitant components of the syndrome, extended surgical treatment, and the direct effect of a mutation in the menin gene on bone remodeling. This clinical case describes a young patient with severe bone complications of PHPT and uncertain rare *MEN1* mutation. PHPT was diagnosed five years later from the first onset of bone complications and repeated orthopedic operations. There was the «hungry bones» syndrome after successful surgery of PHPT, which was managed with vitamin D and calcium carbonate supplementation and there is a positive dynamic in increased bone mineral density in the main skeleton after 6 months.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; primary hyperparathyroidism; loss of mineral bone density; menin; osteitis fibrosa cystica; low energy fractures.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) (OMIM ID #131100) — аутосомно-доминантное заболевание, в классическом варианте характеризуется сочетанным развитием опухолей околощитовидной железы (90%), островкового аппарата поджелудочной железы (30–70%) и аденогипофиза (30–40%). Реже диагностируются опухоли надпочечников, нейроэндокринные новообразования (НЭН) тимуса, легких и желудочно-кишечного тракта, ангиофибромы, коллагеномы, липомы и другие образования. Большинство новообразований в рамках синдрома являются доброкачественными, клиническая картина заболевания, как правило, обусловлена гормональной гиперсекрецией или проявлением «масс-эффекта», однако сохраняется высокий риск злокачественной прогрессии этих опухолей [1]. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с синдромом МЭН1 ниже по сравнению с общей популяцией и составляет около 55 лет. Наиболее частой причиной смерти становятся дуодено-панкреатические НЭН [2].

В большинстве исследований сообщается о предполагаемой распространенности заболевания около 1–3 случаев на 100 000 человек [3]. Причина развития данного синдрома — мутация в гене *MEN1*, продуктом экспрессии которого является 610-аминокислотный белок менин, регулирующий различные функции клеточного и геномного гомеостаза. Менин модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, на ядерном уровне инактивирует факторы транскрипции и участвует в процессах репарации ДНК. Данный белок экспрессируется во всех тканях и преимущественно располагается в ядре. Супрессивный эффект менина достигается за счет его взаимодействия с различными доменами — гистонмодифицирующими ферментами (MLL1, EZH2 и HDAC), факторами транскрипции (JunD, NF-κB, PPARγ, VDR) и другими белковыми комплексами (AP-1, Smad). На сегодняшний день описано более 1500 независимых соматических и герминативных мутаций в кодирующих участках *MEN1* [4]. Большинство из них являются инактивирующими, т.е. ассоциированы с синтезом неполноценного белка, не способного реализовать основной онкосупрессорный эффект менина. Недостаточность функционирующего менина при потере обеих аллелей *MEN1* приводит к опухолевому росту.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), как правило, становится первым проявлением синдрома (до 75%), при этом распространенность МЭН1 среди пациентов с ПГПТ варьирует от 1 до 18%.

Пенетрантность заболевания превышает 50% к 20 годам и достигает 95% к возрасту 40 лет [4]. К одному из ключевых симптомов при ПГПТ, как при sporadической, так и наследственной форме заболевания, относится поражение костной ткани, проявляющееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) вплоть до остеопороза с низкоэнергетическими переломами и фиброзно-кистозным остеоитом [5]. Тем не менее в течении развития костных осложнений у пациентов с ПГПТ, ассоциированных с мутациями в гене *MEN1* и, как следствие, синдромом МЭН1, наблюдается ряд отличий по сравнению со sporadической формой заболевания. Так, например, на момент постановки диагноза при ПГПТ/МЭН1 у большинства пациентов МПК ниже [6, 7].

Также важно отметить, что при остеопорозе, являющемся следствием sporadического ПГПТ, набор костной массы после удаления аденомы околощитовидной железы происходит относительно быстрыми темпами; в связи с этим в первые несколько лет после вмешательства пациентам даже не назначается терапия остеопороза [8]. Темпы же набора костной массы после паратиреоидэктомии (ПТЭ) у пациентов с ПГПТ/МЭН1 могут быть существенно ниже [9].

Причины этих различий на сегодняшний день однозначно не установлены. С одной стороны, избыточная патологическая секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) при манифестации МЭН1 нередко возникает в период набора пика костной массы, повышенная резорбция костной ткани приводит к ранней потере кортикального и трабекулярного вещества кости, что клинически проявляется более ранними костными осложнениями, в сравнении со sporadической формой ПГПТ. Также к дополнительному снижению МПК при ПГПТ в рамках МЭН1 могут приводить сопутствующие компоненты синдрома, например, гормонально-активные НЭН желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10]. Низкие темпы набора костной массы после хирургического лечения могут быть следствием большего объема операции и высокой частоты послеоперационного гипопаратиреоза [9]. Тем не менее, согласно современным представлениям, не исключается влияние непосредственно мутации в гене менина на костное ремоделирование. Патогенетические механизмы взаимосвязи инактивации менина и разобщения костного ремоделирования активно изучаются. В разделе «Обсуждение» изложены ключевые гипотезы, объясняющие причины тяжелого остеопороза при МЭН1.

В данной статье представлено клиническое наблюдение за пациентом с редкой мутацией в гене *MEN1* и тяжелым течением фиброзно-кистозного остеоита вследствие ПГПТ.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Впервые в возрасте 18 лет (2015 г.) во время прыжков через скакалку у пациента И. произошел низкоэнергетический перелом костей правой голени в нижней трети. Спустя полгода, при падении с велосипеда, возник перелом костей правой голени в верхней трети, консолидация перелома произошла при гипсовой фиксации. Через 3 года диагностирован патологический перелом метаэпифиза левой плечевой кости на фоне костной кисты (подтвержден рентгенологически), проведен остеосинтез штифтом с блокированием в сочетании с аутопластикой дефекта.

В связи с возникновением болевого синдрома в 2018 г. при рентгенографии выявлен патологический очаг в левой ключице: дистальный конец ключицы деформирован, «вздут», структура костной ткани неоднородна за счет участка просветления с четкими контурами 13×42 мм, кортикальный слой истончен. Данное образование было расценено как киста левой ключицы. В связи с прогрессированием болевого синдрома и ограничением объема движений в левом плечевом суставе в 2019 г. выполнена краевая резекция дистального конца левой ключицы с аутопластикой дефекта из крыла подвздошной кости.

В июле 2020 г. после низкоэнергетической травмы (падения) при рентгенологическом исследовании правого коленного сустава выявлены множественные очаги деструкции костей, образующих коленный сустав. Данные изменения расценены как множественные кисты (рис. 1, а, б).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) также подтверждены признаки множественных кист в дистальных метаэпифизах бедренных и проксимальных отделах большеберцовых костей с обеих сторон, справа — с разрушением кортикального слоя кости (рис. 2, а, б).



Рисунок 1. Рентгенография правого коленного сустава с литическими очагами бедренной и большеберцовой костей, 2020 г. (в прямой (а) и боковой проекциях (б)).

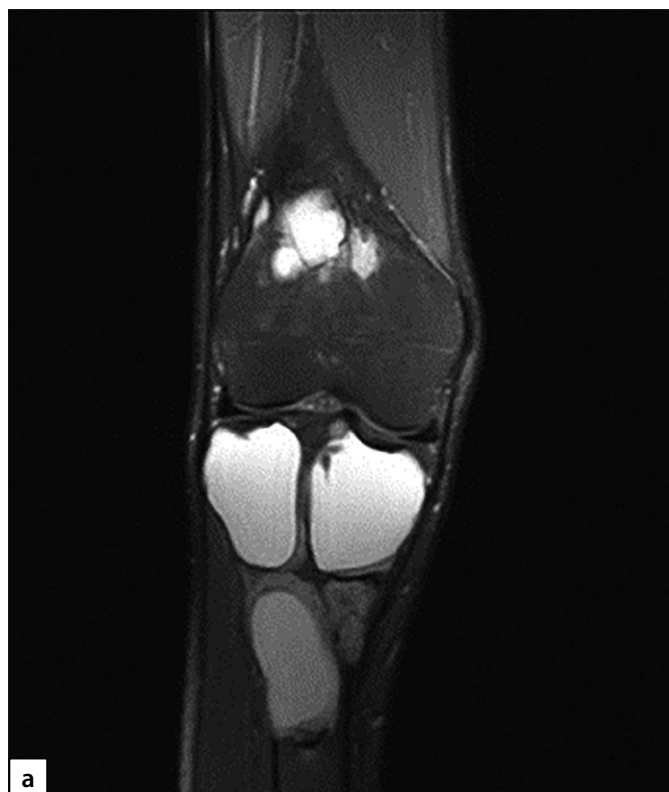


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава в режиме T2, 2020 г. (в коронарной (а) и сагиттальной проекциях (б)): МР-картина множественных костных кист в бедренной и большеберцовой костях. Отмечается истончение кортикального слоя кости, местами вздутие.



Рисунок 3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Пирфотех ^{99m}Tc всего тела: генерализованный остеобластический и остеолитический процессы в костной ткани, с наиболее выраженным проявлением в проксимальном метафизе правой большеберцовой кости.

Для уточнения генеза костных нарушений и исключения метастатического поражения скелета по месту жительства проведена сцинтиграфия с Пирфотех ^{99m}Tc всего тела, по результатам которой наблюдались генерализованные остеобластические и остеолитические процессы в костной ткани (рис. 3). Пациент был осмотрен онкологом, проведена биопсия кистозных изменений правой большеберцовой и бедренной костей, по результатам которой получены фрагменты фиброзной ткани с включениями небольших очагов реактивного костеобразования, эпителиальная выстилка не определялась. Гистологически верифицированы костные кисты. Лабораторное исследование состояния фосфорно-кальциевого обмена в этот период времени не проводилось.

В рамках заочной телемедицинской консультации в ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии

им. Н.Н. Приорова» Минздрава России пациенту было рекомендовано дообследование, включающее биохимические и гормональные показатели минерального обмена, МРТ в специальном режиме диффузионно-взвешенной визуализации с подавлением фонового сигнала с целью исключения распространенного онкологического процесса, рентгеновская денситометрия основных отделов скелета, консультация генетика для исключения генетически обусловленных поражений скелета. Рекомендовано соблюдение ортопедического режима: ходьба при помощи костылей, внешняя фиксация в гипсе/ортезе.

При лабораторном исследовании зафиксирована гиперкальциемия (кальций общий — 2,7 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,65 ммоль/л), гиперкальциурия (кальций суточной мочи — 14,2 ммоль/сут), повышение уровня ПТГ до 45 пмоль/л (референсные значения (РИ) 1,45–10) на фоне тяжелого дефицита витамина D ($25(\text{OH})\text{D}$ — 9 нг/мл), что соответствовало диагнозу ПГПТ. Кроме того, отмечено превышение референсных границ маркеров костной резорбции: щелочная фосфатаза 346 Ед/л (РИ до 270), С-концевой телопептид коллагена 1 типа — 1,490 нг/мл (РИ 0,087–1,200), N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) — 148 нг/мл (РИ 15–115), остеокальцин — 68 нг/мл (24–70). По результатам остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника максимальное снижение МПК составило -1,15 SD по Z-критерию.

При МР-исследовании выявлены кистозные изменения правой подвздошной и левой лонной костей. А также визуализировано округлое образование каудальнее левой доли щитовидной железы, паратрахеально слева, гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и умеренно гипоинтенсивного на T1-ВИ, несколько неоднородной структуры, размерами 1,5×1,9 см. В результате обследования исключено наличие наследственной остеодистрофии и других метаболических остеопатий.

В период прохождения обследования, несмотря на рекомендации, пациент не соблюдал ортопедический режим и при приседании отметил резкую боль в левом бедре, при обследовании диагностирован закрытый патологический надмыщелковый перелом левой бедренной кости. Проведена открытая репозиция перелома, металлоостеосинтез пластинами с аллопластикой дефекта (рис. 4).

После повторной телемедицинской консультации в ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России заподозрен ПГПТ, рекомендованы проведение топоческой диагностики и направление пациента для дальнейшего лечения в специализированный эндокринологический стационар.

По данным УЗИ щитовидной и околощитовидных желез патологических изменений не выявлялось. Дополнительно проводилась **однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)** с Технетрилом ^{99m}Tc (МИБИ), в тиреоидную фазу (через 60 мин) в переднем средостении, за грудиной, на расстоянии 18 мм от нижнего полюса левой доли, визуализировано образование 19,4×13,8 мм. В паратиреоидную фазу (через 2 ч) определялись околощитовидные железы (ОЩЖ) в виде очагов округлой формы, размером до 2,0 мм, с повышенным включением Технетрила Тс-99m в проекции левой доли — 4, правой доли — 2; дополнительно сохранялся очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в переднем средостении (рис. 5). При МСКТ, под левой долей щитовидной железы

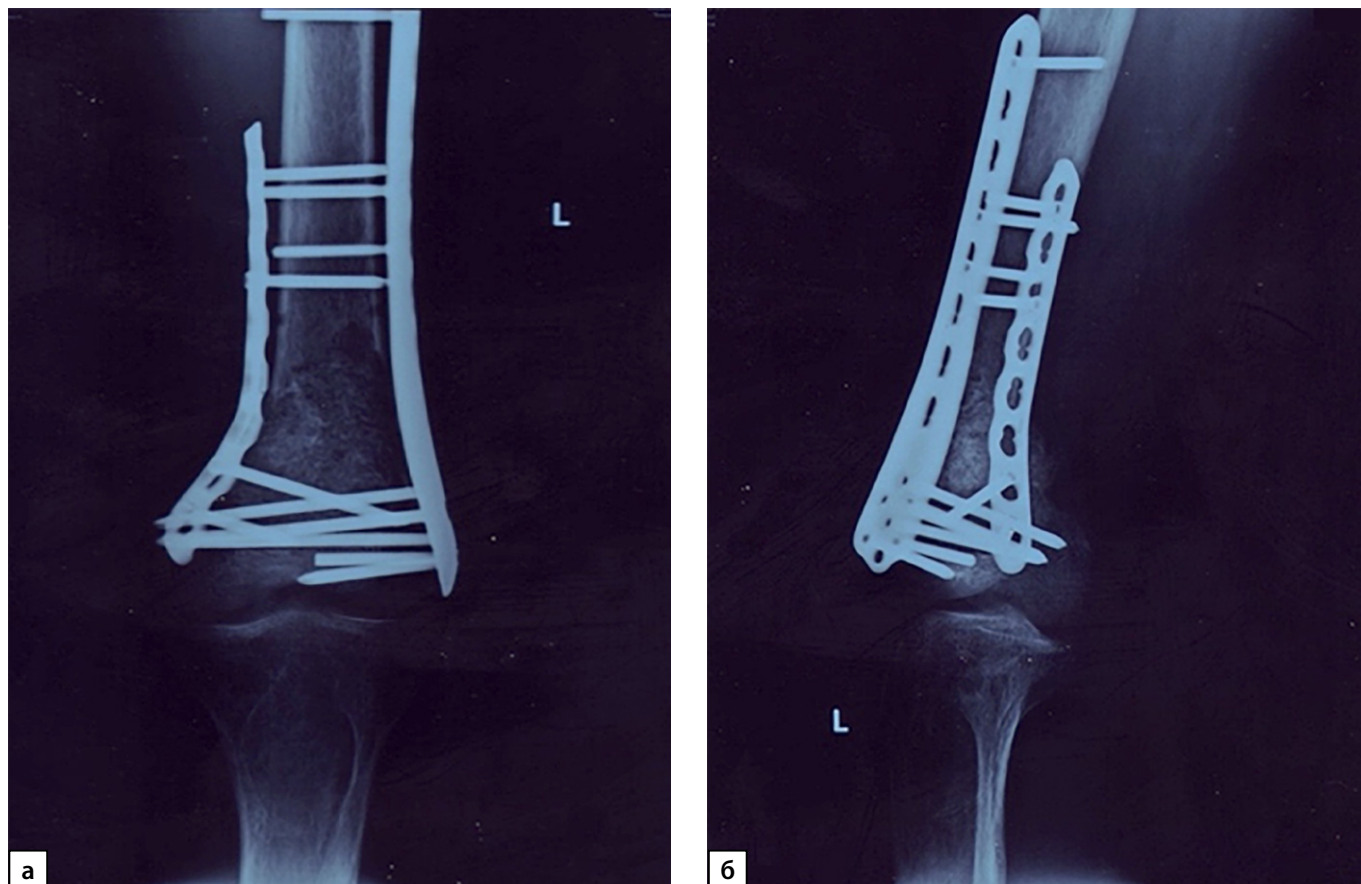


Рисунок 4. Рентгенография левого коленного сустава, 2021 г. (в прямой (а) и боковой проекциях (б)): состояние после оперативного лечения — остеосинтеза бедренной кости в нижней трети, аллопластики дефекта.

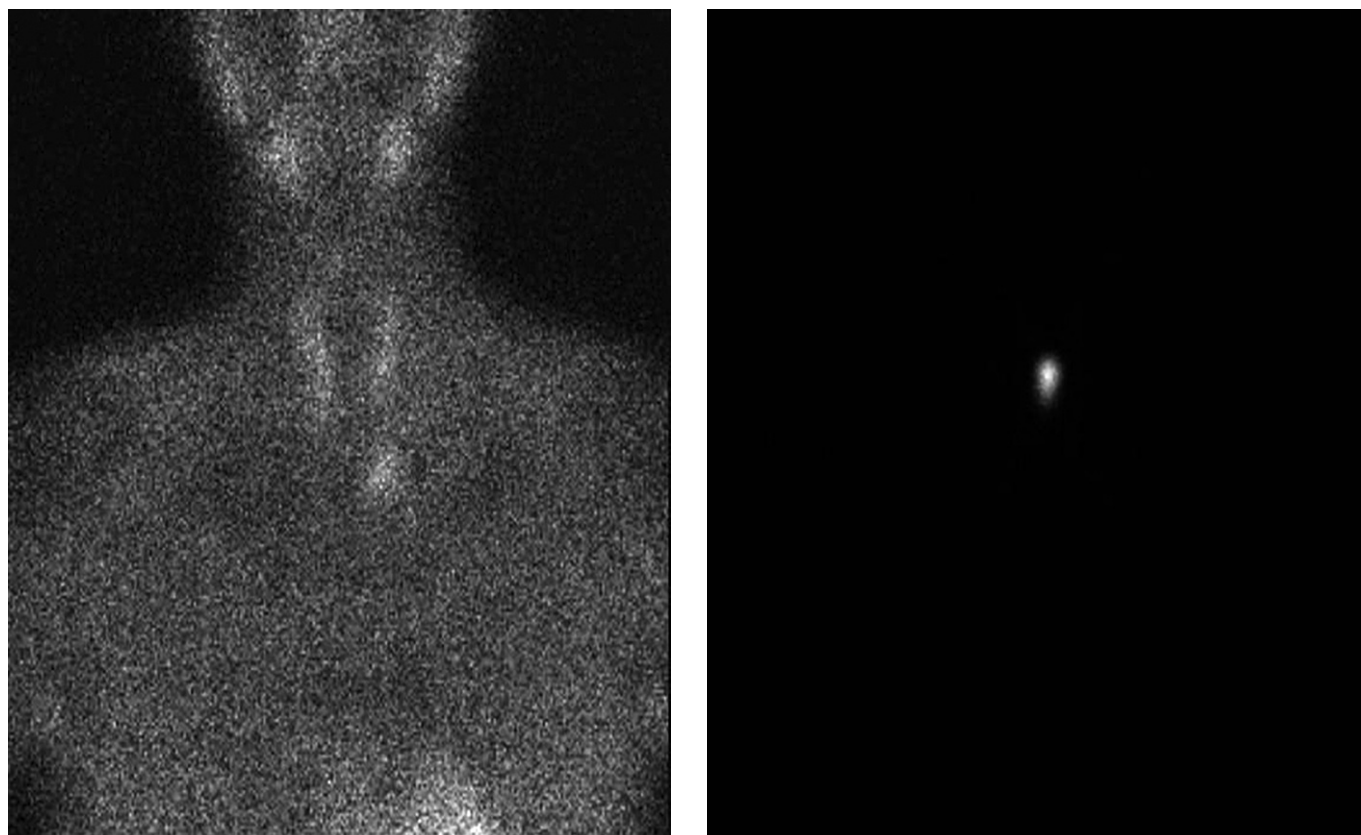


Рисунок 5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Технетрилом ^{99m}Tc (MIBI), 2021 г.: очаг гиперфиксации РФП в области левой нижней околоставной железы.

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования при поступлении в стационар

Показатели	Ед. измерения	РИ	Значение
Паратгормон	пг/мл	15–65	208,5
Кальций, скор. на альбумин	ммоль/л	2,15–2,55	2,96
Фосфор крови	ммоль/л	0,74–1,52	0,8
25(ОН)витамин D	пг/мл		46,01
Кальций в суточной моче	ммоль/сут	2,5–7,5	8,22
Остеокальцин	нг/мл	24–70	97,53
С-концевой телопептид коллагена 1 типа	нг/мл	0,1–0,85	1,68
Щелочная фосфатаза	ед/л	40–150	120
Креатинин	мкмоль/л	63–110	78,9
pСКФ EPI	мл/мин/1,73 м ²	>90	120

подтверждено образование неправильной формы, размерами 15×11×20 мм, нативной плотностью от 5 до 40 HU, при контрастировании максимально накапливающее контрастный препарат до 150 HU.

Для дообследования и лечения пациент И. направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Основными жалобами пациента при поступлении в отделение патологии околощитовидных желез были выраженные боли в коленных суставах, затрудняющие самостоятельное передвижение, спонтанные боли в левом лучезапястном суставе, в поясничном отделе позвоночника, эпизоды сильных головных болей (до 1 раза в месяц), учащенное мочеиспускание.

При осмотре отмечены дефицит массы тела (индекс массы тела 16,8 кг/м²), выраженное снижение общей мышечной массы, особенно в области бедер. Кожные покровы обычной окраски, сухие, множественные послеоперационные рубцы в местах проведения травматологических вмешательств. Выявлены грудной гиперкифоз, ограничение подвижности в правом плечевом и коленных суставах с двух сторон, при пальпации умеренная болезненность, передвижение с помощью трости. Щитовидная железа не увеличена, безболезненная, подвижная, узловые образования не пальпируются, периферические шейные лимфоузлы не увеличены.

Результаты лабораторного обследования были сопоставимы с показателями, определенными на амбулаторном этапе (табл. 1).

При УЗИ визуализировано образование левой нижней ОЩЖ размерами 2,0×1,4×1,3 см, что совпадало с данными ранее проведенных ОФЭКТ и МСКТ. С целью оценки тяжести осложнений ПГПТ выполнено УЗИ почек, выявлены признаки начального нефрокальциноза, пиелозктазия справа, микролиты обеих почек. По результатам остеоденситометрии подтверждено снижение МПК

относительно ожидаемой по возрасту в проксимальном отделе бедренной кости до -3,0 SD, в позвоночнике -1,5 SD и в лучевой кости -1,7 SD по Z-критерию.

В связи с молодым возрастом дебюта ПГПТ, для исключения наследственной формы заболевания проведено полное секвенирование гена *MEN1*: в 10 экзоне выявлен вариант мутации в гетерозиготном состоянии, вероятно патогенная — с.1609G>T, p.Gly537Cys (rs587780843). Данный вариант встречается в базах данных с очень низкой частотой (3 аллеля на 250 106). В литературе ранее описан не был.

Учитывая наличие генетической мутации у пациента И., его родственникам 1-й линии было рекомендовано обследование для исключения нарушений фосфорно-кальциевого обмена, патологических отклонений выявлено не было (табл. 2), семейный анамнез по эндокринологическим заболеваниям и остеопорозу отягощен не был.

Самому пациенту в отделении проведено расширенное гормональное обследование, патологии гипоталамуса не выявлено (показатели тиреотропного гормона — 1,17 мМЕ/л, инсулиноподобного фактора роста 1 типа — 182,3 нг/мл, пролактина — 385,9 мЕд/л, в пределах референсных значений). По результатам ранее проведенной МРТ патологических образований поджелудочной железы и надпочечников не обнаружено. Таким образом, из возможных компонентов МЭН1 у мужчины был подтвержден только ПГПТ.

С учетом молодого возраста, тяжелых костных осложнений пациент направлен на хирургическое лечение ПГПТ. В предоперационном периоде назначен цинакальцет с титрацией дозы до 60 мг/сут, однако значимого снижения уровня кальция крови не отмечено (альбумин-скорректированный кальций 3,06 ммоль/л).

В ходе оперативного вмешательства у нижнего полюса левой доли щитовидной железы определялось образование размерами 2,5×1,5×1,0 см. Под контролем

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования родственников пациента

	Кальций общий, ммоль/л (РИ)	Альбумин, г/л	Кальций, скор. на альбумин	Паратгормон, пмоль/л (РИ 1,45–10,41)	Креатинин, мкмоль/л
Отец, 44 года	2,34 (2,10–2,55)	43	2,28	8,1	97
Мать, 43 года	2,35 (2,10–2,55)	45	2,25	6,7	73
Сестра, 8 лет	2,41 (2,20–2,70)	43	2,35	2,9	48

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования пациента в послеоперационном периоде

Показатели	Ед. измерения	РИ	Через 1 нед после ПТЭ	Через 4 мес после ПТЭ	Через 6 мес после ПТЭ
Паратгормон	пг/мл	15–65	60,5	33,3	22,51
Кальций, скор. на альбумин	ммоль/л	2,15–2,55	2,07	2,3	2,18
Фосфор крови	ммоль/л	0,74–1,52	-	-	1,16
Кальций в суточной моче	ммоль/сут	2,5–7,5	-	-	6,15
Остеокальцин	нг/мл	24–70	-	-	31,55
С-концевой телопептид коллагена 1 типа	нг/мл	0,1–0,85	-	-	0,61
Щелочная фосфатаза	ед/л	40–150	-	-	83

возвратно-гортанного нерва выполнено удаление атипично расположенной ОЩЖ, также выполнена ревизия мест типичного расположения ОЩЖ слева, визуализированы левая верхняя и левая нижняя нормальных размеров и структуры. Учитывая неуточненное клиническое значение мутации *MEN1*, от дальнейшей ревизии было решено воздержаться. На разрезе образование удаленной ОЩЖ аденоматозного вида.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала подтверждена аденома ОЩЖ солидного строения из оксифильных клеток, по периферии опухоли обнаружена ткань ОЩЖ с липоматозом.

Уровень интраоперационного ПТГ до удаления составил 211,1 пг/мл, через 15 мин после удаления образования ОЩЖ — 28,9 пг/мл, что свидетельствовало о радикально выполненной операции. Послеоперационный период протекал с клиническими признаками гипокальциемии вследствие синдрома «голодных костей», в связи с чем инициирована терапия препаратами активного метаболита и нативного витамина D (альфакальцидол 1 мкг/сут и колекальциферол 2500 МЕ/сут) и карбоната

кальция 1500 мг/сут. Результаты лабораторного обследования в динамике представлены в табл. 3.

При повторной госпитализации, спустя 6 мес после хирургического лечения ПГПТ, подтверждена ремиссия заболевания (см. табл. 3). При поступлении пациент отметил хруст и выраженную боль в области левого лучезапястного сустава при подъеме тяжести. По результатам рентгенографии выявлена кистовидно-дистрофическая перестройка дистального эпиметафиза левой локтевой кости с деструкциями от 3,9 мм до 10,7 мм, клинически диагностирован перелом (рис. 6). Отмечена нормализация маркеров костного моделирования, по результатам рентгеновской остеоденситометрии — положительная динамика с приростом МПК в позвоночнике +5,7% (-0,9 SD) и в бедренной кости +7,7% (-2,4 SD), в лучевой кости — без значимых изменений +0,7% (-1,7 SD). Кроме того, при КТ нижних конечностей выявлена положительная динамика в виде преобладания участков остеосклероза в местах кистозной трансформации, признаки консолидации перелома и формирования костной мозоли левой бедренной кости (рис. 7, а, б). Учитывая низко-нор-

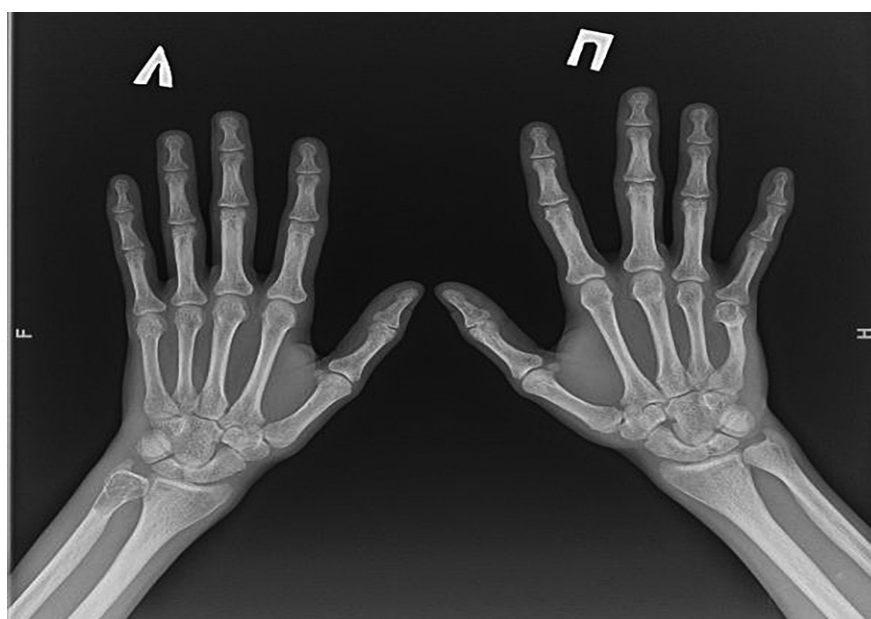


Рисунок 6. Рентгенография кистей с лучезапястными суставами. Диффузное снижение плотности костей, кистовидно-дистрофическая перестройка структуры дистального эпиметафиза левой локтевой кости с деструкциями от 3,9 мм до 10,7 мм на фоне локальной псевдобуллизации. Справа — ульнарная девиация диафиза 5-й пястной кости с консолидированным переломом в средней трети, деформация с остеодистрофической перестройкой структуры головки и субкапитальной зоны. Перестроечные переломы в стадии консолидации диафизов 3-й и 4-й пястных костей правой кисти по медиальным поверхностям. Формирующиеся кисты в дистальных метаэпифизарных зонах лучевых костей с обеих сторон от 1 до 3 мм, а также в шиловидной зоне дистального эпифиза правой локтевой кости и в телах ладьевидной и полулунной костей правой кисти (0,5–2 мм).

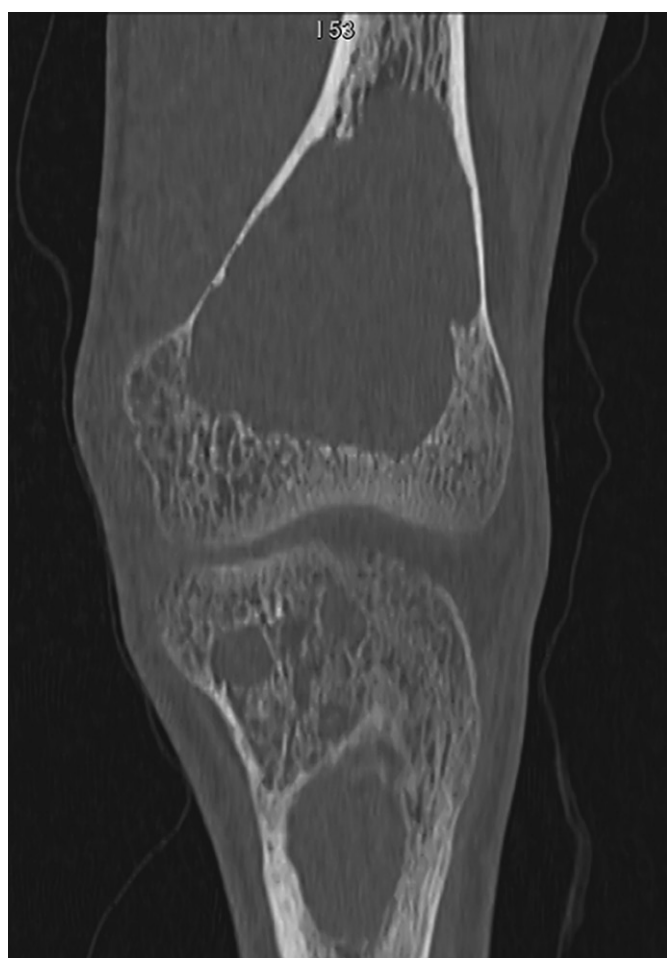
**a****б****в****г**

Рисунок 7. Мультиспиральная компьютерная томография левой бедренной кости в динамике: исходно (2020 г., а, в) и через 6 месяцев после паратиреоидэктомии (2021 г., б, г) в сагиттальной и корональной проекциях.



Рисунок 8. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава в режиме T2, 2021 г. (в корональной (а) и сагиттальной проекциях (б)): МР-картина оссификации и уплотнения содержимого ранее выявленных кист.

мальный уровень кальция крови, а также с целью увеличения минерализации костной ткани увеличена доза альфакальцидола до 1,5 мкг/сут, продолжена терапия колекальциферолом и карбонатом кальция.

Принимая во внимание выраженность костных осложнений заболевания, для определения дальнейшей тактики ведения пациент направлен на консультацию в специализированный травматологический центр. Дополнительно выполнена МРТ коленных суставов, на которой также отмечена частичная репарация участков фиброзно-кистозного остеита (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью нашего клинического случая является наличие у молодого пациента И. ПГПТ при редкой гетерозиготной мутации в 10 экзоне гена *MEN1*, осложненно-го тяжелыми костными нарушениями с множественными патологическими переломами на фоне генерализованного фиброзно-кистозного остеита.

Частота и характер поражения костной ткани при ПГПТ у пациентов с мутациями в гене *MEN1* представляет особый интерес для клиницистов, так как по результатам клинических исследований неоднократно были продемонстрированы более тяжелое течение остеопороза при ПГПТ у пациентов с МЭН1-синдромом по сравнению со спорадическими формами ПГПТ и значительно более медленное восстановление после хирургического лечения ПГПТ [6, 9, 11–13]. По результатам исследования российской популяции спорадический гиперпаратиреоз сопровождается костными осложнениями в 87% случаев [14]. При ПГПТ в рамках МЭН1 (ПГПТ/МЭН1) снижение МПК определяется у 58–72% таких пациентов [12, 15]. В работе A. Silva et al. прирост МПК в течение перво-

го года после радикального лечения ПГПТ у пациентов с МЭН1 наблюдался только в поясничном отделе позвоночника ($p=0,2$), в то время как у пациентов со спорадической формой заболевания прирост был достигнут как в поясничном отделе позвоночника, так и в бедренной кости, в том числе в ее проксимальном отделе ($p<0,0001$; $p=0,0004$ и $p=0,0001$ соответственно) [9].

Обсуждается потенциальный вклад мутаций в гене *MEN1* в развитие костной патологии. Недавно Crabtree et al. сообщили, что гомозиготная инактивация менина у мышей приводит к дефектам мозгового и лицевого черепа, тогда как гетерозиготная мутация была фенотипически схожа с синдромом МЭН1 у людей [16]. Поскольку кости черепа образуются за счет прямого (внутримембранного) остеогенеза, а не опосредованно через хрящевую ткань (эндохондральную оссификацию), данные результаты предположили возможность участия менина в дифференцировке мультимезенхимальных стволовых клеток в остеобластный ряд [17].

На мышиных моделях продемонстрировано, что менин действительно индуцирует дифференцировку МСК по пути развития остеобластов и ингибирует более позднее созревание уже запрограммированных остеобластов. Данное исследование доказывает модулирующую роль менина как регулятора транскрипции и одновременно супрессора опухоли [17–19].

Существуют важнейшие медиаторы передачи сигналов для костного ремоделирования. К ним относятся BMP-2 (Bone morphogenetic protein-2), Smad1 и Smad5 (ген-специфические факторы транскрипции Similar to Mothers Against Decapentaplegic). Геномные сайты связывания SMAD могут находиться как на проксимальных элементах промотора, так и на энхансерных элементах. Также ключевыми факторами транскрипции остеобластов

являются Runx2 (Runt-related transcription factor 2) и JunD (компонент активаторного белка-1 (AP-1), комплекса факторов транскрипции, который играет важную роль в моделировании и ремоделировании скелета) [20, 21].

В последующих экспериментах было также показано, что при инактивации менина зафиксирована сверхэкспрессия JunD, повышающая продукцию Runx2, коллагена 1 типа, остеокальцина и щелочной фосфатазы, что в целом отражает высокую метаболическую активность в костной ткани. Из этого были сделаны выводы, что менин подавляет созревание остеобластов частично за счет ингибирования анаболического действия JunD в костной ткани и уравнивает работу остеобластов и остеокластов [17–19].

В другом исследовании было продемонстрировано, что менин дикого типа напрямую увеличивает транскрипционную активность двух стероидных рецепторов, играющих важную роль в моделировании и ремоделировании костей, — рецептора витамина D (VDR) и рецептора эстрогена α (ER α). В клетках ОЩЖ витамин D подавляет транскрипцию ПТГ и пролиферацию клеток. Снижение активности VDR после утраты менина может способствовать пролиферации клеток ОЩЖ и развитию аденомы [22].

Как у женщин, так и у мужчин костная масса достигает пика в возрасте около 20 лет. В связи с наследственной природой синдрома МЭН1 и молодым возрастом начала патологических процессов нарушение костного метаболизма у этой категории пациентов происходит на самых ранних этапах формирования скелета и в период накопления костной массы [23]. В совокупности всех вышеперечисленных факторов нарушается внутренний контроль за костеобразованием и костной резорбцией. Возникает высокая скорость созревания остеобластов с последующей активацией остеокластов как под влиянием гиперсекреции ПТГ с экспрессией RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), так и, вероятно, в рамках отсутствия инактивирующего действия менина. RANKL синтезируется остеобластами и активированными Т-лимфоцитами и реализует свои эффекты через специфический рецептор RANK на остеокластах и дендритных клетках. Этот эффект нейтрализуется остеопротегерином, который секретируется различными тканями и действует как эндогенный растворимый рецепторный антагонист. Основным источником RANKL являются остеоциты костного матрикса. RANKL и его специфический рецептор RANK — не только ключевые регуляторы ремоделирования костной ткани, они играют также важную роль в иммунологических процессах. Остеокластическая резорбция начинает преобладать над минерализацией компактного вещества кости и может приводить к образованию фиброзных кист. Фиброзно-кистозный остейт — позднее костное осложнение при спорадической форме ПГПТ, финальной стадией которого является образование так называемых «бурых опухолей». «Бурые опухоли» не являются новообразованиями, а представляют собой одиночные или множественные остеолитические участки поражения костей в результате быстрой потери костной массы с замещением костного мозга грануляциями и фиброзной тканью [24]. При этом в структуре кости могут быть выявлены зоны некроза с образова-

нием кист с определяющимся уровнем жидкости, кровоизлияний и обызвествлений [25]. Гистологическая структура кистозно-фиброзных изменений при ПГПТ своим строением и клеточным составом может напоминать гигантоклеточные опухоли и некоторые виды сарком [24, 26], поэтому обязательна дифференциальная диагностика с другими литическими поражениями скелета, в первую очередь со злокачественными опухолями. В представленном клиническом случае первоначально предполагалось вторичное поражение костей вследствие паранеопластического процесса, в связи с чем проводилась скинтиграфия костей. Безусловно, выявленные при ней изменения требовали обязательного определения основных показателей минерального обмена, что позволило бы своевременно установить правильный диагноз.

Мутации в гене *MEN1* могут приводить к развитию гормонально-активных опухолей других локализаций. В свою очередь, избыточная секреция гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы также негативно влияет на костную ткань. У нашего пациента до настоящего времени не выявлено других компонентов наследственного синдрома, что не исключает и спорадический характер мутации *MEN1*. Тем не менее требуется динамический контроль с оценкой гормональной функции гипофиза и состояния поджелудочной железы. Также, несмотря на отсутствие нарушений фосфорно-кальциевого обмена у родственников 1-й линии родства, рекомендовано их молекулярно-генетическое обследование для выявления бессимптомных носителей мутаций [27]. Чаще всего в пределах одной семьи выявляются однотипные по локализации и характеру мутации [28]. Но каждый клинический вариант МЭН1 не дает достаточной информации для четкого определения уже выявленных мутаций. Следовательно, носители пораженного гена в семействе МЭН1 должны проверяться периодически на наличие других опухолей, нетипичных для конкретного семейства, но типичных для МЭН1 [29].

Вопрос о темпах прироста МПК после успешной паратиреоидэктомии в группе МЭН1-ассоциированного ПГПТ остается открытым, так как данные в литературе ограничены небольшими выборками [30]. M.L. Brandi et al. в своем ретроспективном исследовании сравнили костно-минеральный обмен в до- и послеоперационном периодах в группах пациентов с ПГПТ в рамках подтвержденного МЭН1 (n=133) и спорадической формы (n=47). Независимо от формы заболевания до ПТЭ наблюдались повышенные уровни ПТГ, общего, ионизированного кальция и дезоксиридинолина, что указывает на активные обменные процессы в костной ткани. При этом пациенты из группы с МЭН1 имели в предоперационном периоде более высокие уровни костной щелочной фосфатазы (BALP), указывающие на более высокую активность остеобластов: ПГПТ при МЭН1 $24,1 \pm 14,1$ мкг/л, спорадический ПГПТ $17,2 \pm 7,4$ мкг/л, $p < 0,05$. С одной стороны, непосредственно молодой возраст пациентов с МЭН1 может объяснить высокие уровни BALP, однако авторы не исключают прямую роль дефицита менина. При инструментальной оценке, сопоставимо с результатами исследований Wang et al. [31], пациенты с ПГПТ при МЭН1 в сравнении

со спорадической формой имели более низкие показатели МПК по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости, при этом обе группы не различались по средним показателям МПК по T-критерию. Сравнение совокупных данных денситометрии при МЭН1 до и после операции показало, что ПТЭ улучшала прирост костной массы во всех оцениваемых участках. Восстановление костной массы у пациентов с МЭН1 было более выраженным в поясничном отделе позвоночника (трабекулярная кость), чем в шейке бедренной кости (кортикальная кость). Сравнение предоперационных и послеоперационных показателей денситометрии в представленных случаях ПГПТ при МЭН1 показало, что степень улучшения сниженной МПК после ПТЭ сильно варьировала и зависела от времени, прошедшего с момента постановки диагноза до операции. В подгруппе пациентов, имеющих тяжелый остеопороз, наблюдался более ограниченный прирост МПК после ПТЭ, особенно среди лиц молодого возраста. Вероятно, это связано с исходным «недостижением» пика костной массы [32].

Аналогичный нашему пример тяжелых костных осложнений ПГПТ в виде «бурых опухолей» у подростка 17 лет с ПГПТ (уровни ПТГ 896,2 пг/мл, кальция общего 12,5 мг/дл (8,6–10,0), костной щелочной фосфатазы более 200 Ед/л) описан М.Е. Atabek et al. [33]. Генетического исследования не проводилось, синдром МЭН1 исключался авторами на основании исследования уровня пролактина и гастрин в сыворотке крови, данных ревизии шеи во время хирургического вмешательства — наличие солитарного образования ОЩЖ. Несмотря на отсутствие значимых изменений рентгенологической картины скелета через 2 года после паратиреоидэктомии, повторных низкотравматичных переломов не наблюдалось. Признаки репарации участков кистозной перестройки костей у нашего пациента спустя уже 6 мес после хирургического лечения ПГПТ позволяют надеяться на благоприятный прогноз. Тем не менее, учитывая наличие множественных очагов деструкции костной ткани и угрозу патологического перелома костей, особенно в области проксимального метаэпифиза правой большеберцовой кости, пациент нуждается в дальнейшем оперативном лечении в условиях специализированного травматологического центра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление низкоэнергетических переломов на фоне кистозных образований скелета в молодом возрасте свидетельствует прежде всего о необходимости исключения ПГПТ, в том числе в рамках наследственных форм. Своевременно установленный диагноз и адекватно проведенное хирургическое лечение способствуют улучшению прогноза в отношении жизни больного, хотя выраженный остеопороз и длительная гиперкальциемия в анамнезе требуют обязательной реабилитации и контроля за состоянием костной системы и почечной функции. Данный случай представляет безусловный интерес ввиду клинически агрессивного течения ПГПТ при верифицированной гетерозиготной мутации *MEN1*. Клиническая значимость мутации с.1609G>T, p.Gly537Cys (rs587780843) заявляется впервые, но требует уточнения. Мы считаем, что сочетание манифестации ПГПТ в молодом возрасте и результаты генетического анализа в большей степени соответствуют проявлениям синдрома МЭН1. Пациент относится к группе риска рецидива ПГПТ после оперативного лечения, что подразумевает более активную тактику наблюдения с регулярным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена. Также необходим регулярный пожизненный скрининг с целью раннего выявления и лечения других компонентов наследственного синдрома. Участие менина в регуляции множества молекулярных путей, в том числе среди клеток остеогенного ряда, диктует необходимость его дальнейшего изучения. В перспективе это может открыть новые мишени для молекулярной терапии компонентов синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Публикация настоящей работы поддержана грантом РФФИ № 20-75-00077 «Характеристика клеток остеогенного ряда в изогенной модельной системе при мутации в гене *MEN1*».

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Согласие пациента. Пациентом была подписана форма информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:339. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>.
2. Mele C, Mencarelli M, Caputo M, et al. Phenotypes Associated With MEN1 Syndrome: A Focus on Genotype-Phenotype Correlations. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:591501. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591501>.
3. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, et al. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(4):207-224. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>.
4. Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 23-34. [Gorbacheva AM, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Hereditary Syndromal and Nonsyndromal Forms of Primary Hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):23-34 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10357>.
5. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>.
6. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity. *Journal Bone and Mineral Research*. 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.090304>.
7. Kong J, Wang Q, Nie M, et al. Clinical and Genetic Analysis of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Primary Hyperparathyroidism in Chinese. *PLoS ONE*. 2016;11(11):166634. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166634>.

8. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(3):45-53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>.
9. Silva AM, Vodopivec D, Christakis I, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism. *Surgery (United States)*. 2017;107-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.065>.
10. Norton JA, Venzon DJ, Bena MJ, et al. Prospective Study of Surgery for Primary Hyperparathyroidism (HPT) in Multiple Endocrine Neoplasia-type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): Long-term Outcome of a More Virulent form of HPT. *Annals of Surgery*. 2008;247(3):501-10. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815efda5>.
11. Burgess JR, David R, Greenaway TM, et al. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: Severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Arch Surg*. 1999;134(10):1119-1123. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.10.1119>.
12. Lourenço DM, Toledo RA, Mackowiak II, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159:259-274. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0153>.
13. Balsalobre Salmeron M, Rodriguez Gonzalez JM, Rios A et al. Primary hyperparathyroidism associated with MEN 1: Experience in 71 cases. *Cirugia Espanola*. 2018;96(10):627-633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.06.014>.
14. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Маганева И.С., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Dobrova EA, Maganava IS, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9946>.
15. Lamas C, Navarro E, Casterás A, et al. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish Registry: clinical characteristics and surgical outcomes. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1416-1424. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0321>.
16. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:1118-1123. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1118>.
17. Sowa H, Kaji H, Canaff L, et al. Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(23):21058-21069. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M302044200>.
18. Sowa H, Kaji H, Hendy GN, et al. Menin is required for bone morphogenetic protein 2- and transforming growth factor β -regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(39):40267-40275. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M401312200>.
19. Naito J, Kaji H, Sowa H, et al. Menin suppresses osteoblast differentiation by antagonizing the AP-1 factor, JunD. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(6):4785-4791. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M408143200>.
20. Zou ML, Chen ZH, Teng YY, et al. The Smad Dependent TGF- β and BMP Signaling Pathway in Bone Remodeling and Therapies. *Front. Mol. Biosci*. 2021;8:593310. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.593310>.
21. Hill CS. Transcriptional Control by the SMADs. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016; 8(10):a022079. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022079>.
22. Maragheili D, Giusti F, Marini F, et al. Bone tissue and mineral metabolism in hereditary endocrine tumors: Clinical manifestations and genetic bases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01380-1>.
23. Ростомян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Тюльпаков А.Н., и др. Особенности метаболизма костной ткани при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №4. — С. 42-46. [Rostomyan LG, Mokrysheva NG, Tyulpakov AN, et al. Features of bone metabolism in the syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):42-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4878>.
24. Misiorowski W, Czajka-Oraniek I, Kochman M, et al. Osteitis fibrosa cystica — a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2017;58:380-385. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1414-2>.
25. Бурякина С.А., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н., и др. Компьютерно-томографическая диагностика гиперпаратиреоза // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №4. — С. 60-66. [Buryakina SA, Tarbaeva NV, Volevodz NN, et al. Computed tomographic diagnostics of hyperparathyroidism. *Therapeutic archive*. 2018;90(4):60-66. (In Russ.)]. doi: <http://doi.org/10.26442/terarkh201890460-66>.
26. Jarrar SM, Daoud SS, Jbarah OF, Albustami IS. Paraparesis as a rare first presentation of primary hyperparathyroidism-related brown tumor in the thoracic spine: case report and literature review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;63:102197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamsu.2021.102197>.
27. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 23-29. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(2):23-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9877>.
28. Пржицкая Е.Г., Мамедова Е.О., Пигарова Е.А., и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №4. — С. 51-9. [Przhiyalkovskaya EG, Mamedova EO, Pigarova EA, et al. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):51-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460451-59>.
29. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-12. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>.
30. Coutinho FL, Lourenco DM Jr, Toledo RA, et al. Post-surgical follow-up of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(1):169-72. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(sup01\)28](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(sup01)28).
31. Wang W, Nie M, Jiang Y, et al. Impaired geometry, volumetric density, and microstructure of cortical and trabecular bone assessed by HR-pQCT in both sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):165-173. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05186-1>.
32. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10:1895. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081895>.
33. Atabek ME, Pirgon O, Sert A, Esen HH. Extensive brown tumors caused by parathyroid adenoma in an adolescent patient. *European Journal of Pediatrics*. 2008;167(1):117-119. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0414-2>.

Рукопись получена: 23.01.2022. Одобрена к публикации: 18.02.2022. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Еремкина Анна Константиновна**, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; SPIN-код: 8848-2660, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Сазонова Дарья Вячеславовна [Daria V. Sazonova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>; SPIN-код: 8534-2190; e-mail: sazonova_dv@mail.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5952-5846>;

SPIN-код: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Шейхова Аминат Заркипилиевна [Aminat Z. Sheykhova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-9915>;

e-mail: ami.sh.97@mail.ru

Хайриева Ангелина Владимировна [Angelina V. Khairieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-5918>;

SPIN-код: 4516-8297; e-mail: komarito@mail.ru

Буклемишев Юрий Витальевич [Yuri V. Buklemishev, MD]; SPIN-код: 4329-4720;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>; e-mail: buklemishev@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 5624-3875,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Еремкина А.К., Сазонова Д.В., Бибик Е.Е., Шейхова А.З., Хайриева А.В., Буклемишев Ю.В., Мокрышева Н.Г. Тяжелые костные осложнения первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента с верифицированной мутацией в гене MEN1 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 81-93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12864>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eremkina AK, Sazonova DV, Bibik EE, Sheikhova AZ, Khairieva AV, Buklemishev YV, Mokrysheva NG. Severe bone complications of primary hyperparathyroidism in a young patient with the rare verified mutation of MEN1. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):81-93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12864>

МЕЛАТОНИНОВЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И ДИСФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

© Е.Н. Андреева^{1,2}, О.Р. Григорян¹, Ю.С. Абсатарова^{1*}, Е.В. Шереметьева¹, Р.К. Михеев¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Мелатонин – главный гормон эпифиза. Регулируя циркадианные ритмы, являясь иммунорегулятором и антиоксидантом, данный гормон принимает участие в работе яичников: его высокие концентрации блокируют апоптоз ооцитов и нейтрализуют активные формы кислорода, участвующие в фолликулогенезе, овуляции, созревании яйцеклетки и образовании желтого тела.

ЦЕЛЬ. Изучить мелатониновый статус и его взаимосвязь с менструальной дисфункцией и нарушениями сна у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одномоментном сравнительном исследовании приняли участие женщины 18–35 лет: 30 пациенток с ожирением и нарушениями менструальной функции неорганического характера и 30 здоровых женщин группы сравнения с нормальной массой тела и регулярным менструальным циклом. Все участницы прошли анкетирование для выявления сомнологических нарушений, а также был исследован уровень мелатонина в слюне и 6-сульфатоксимелатонина в моче.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациенток с ожирением ($n=30$) в 47% случаев встречались различные нарушения сна ($p=0,003$), в том числе чаще регистрировали синдром обструктивного апноэ сна (30% случаев), а также была обнаружена корреляция между показателями анкетирования субъективных характеристик сна и индексом массы тела пациенток ($r=0,450$; $p=0,030$) по сравнению с группой здоровых женщин с нормальной массой тела ($n=30$). В основной группе уровень мелатонина в слюне оказался статистически значимо ниже по сравнению с контролем: медиана 12,6 и 25,5 пг/мл соответственно ($p=0,008$), та же закономерность была зарегистрирована для 6-сульфатоксимелатонина: 14,72 и 31,12 пг/мл соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациентки с ожирением и менструальной дисфункцией чаще страдают различными нарушениями сна и имеют более низкие показатели мелатонина в слюне и 6-сульфатоксимелатонина в моче.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин; ожирение; менструальная дисфункция; нарушения сна.

MELATONIN STATUS IN OBESE PATIENTS WITH OVARIAN DYSFUNCTION AT REPRODUCTIVE AGE

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Olga R. Grigoryan¹, Yuliia S. Absatarova^{1*}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Robert K. Mikheev¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

BACKGROUND: Melatonin is the main hormone of the pineal gland. By regulating circadian rhythms and being an immune regulator and antioxidant, this hormone takes part in the work of the ovaries: its high concentrations block apoptosis and neutralize reactive oxygen species involved in folliculogenesis, ovulation, egg maturation and corpus luteum formation.

AIM: To study melatonin status and its relationship with menstrual dysfunction and sleep disorders in obese women of reproductive age.

MATERIALS AND METHODS. In a one-stage comparative study, women 18–35 years old took part: 30 patients with obesity and menstrual disorders of an inorganic nature and 30 healthy women in the comparison group with normal weight and regular menstrual cycle. All participants underwent a questionnaire to identify somnological disorders, and the level of melatonin in saliva and 6-sulfatoxymelatonin in urine was also investigated.

RESULTS: In the group of patients with obesity ($n=30$), various sleep disorders were encountered in 47% of cases ($p=0.003$), including more often obstructive sleep apnea syndrome was recorded (30% of cases), and a correlation was found between the indicators of the questionnaire survey of subjective sleep characteristics and body mass index of patients ($r=0.450$, $p=0.030$) compared with a group of healthy women with normal weight ($n=30$). In the main group, the level of melatonin in saliva was statistically significantly lower than in the control: median 12.6 pg / ml and 25.5 pg / ml, respectively ($p=0.008$), the same pattern was recorded for 6-sulfatoxymelatonin: 14, 72 pg / ml and 31.12 pg / ml, respectively.

CONCLUSION: Patients with obesity and menstrual dysfunction are more likely to suffer from various sleep disorders and have lower levels of melatonin in saliva and 6-sulfatoxymelatonin in urine.

KEYWORDS: melatonin; obesity; menstrual dysfunction; sleep disorders.

ОБОСНОВАНИЕ

Мелатонин — гормон, который в основном синтезируется в ткани эпифиза в ночное время и контролирует циркадианные ритмы млекопитающих [1]. Он также вырабатывается в других тканях и органах: кишечнике, яичниках, сетчатке и других [2]. Помимо регулирующей циркадианные ритмы функции, мелатонин обладает антиоксидантными, противовоспалительными, антиапоптотическими и регенерирующими свойствами. Исследования показывают, что данный гормон влияет на функцию жировой ткани, метаболизм липидов и массу тела [3].

Ожирение — одна из самых распространенных медицинских проблем в развитых странах во всех возрастных группах, среди и мужчин, и женщин [4]. Рост распространенности избыточной массы тела и ожирения — серьезная угроза общественному здоровью во всем мире. В последнее время внимание исследователей привлекает возможная роль мелатонина в регуляции массы тела и предотвращении метаболических нарушений, связанных с ожирением.

Механизм регулирующего влияния мелатонина на массу тела довольно сложен. Во-первых, гормон контролирует дифференцировку адипоцитов и адипогенез [5]. Во-вторых, мелатонин индуцирует образование «бежевых» адипоцитов и потемнение белой жировой ткани, увеличивая термогенную способность и расход энергии, препятствуя тем самым увеличению массы тела [6]. В-третьих, мелатонин способствует повышенному образованию бурой жировой ткани и активации ее функции [7]. Еще один возможный механизм связывают с изменением микробиоты кишечника: на экспериментальных моделях на фоне дотации экзогенного мелатонина было продемонстрировано преобладание микробных сообществ, ассоциированных с позитивными изменениями липидного и энергетического метаболизма [8]. Следует учитывать также антиоксидантные и противовоспалительные свойства гормона, который потенцирует снижение массы тела, устраняя дисфункцию адипоцитов и митохондрий [9]. Дополнительный прием мелатонина восстанавливал секрецию и метаболизм адипонектина у мышей с ожирением, что тоже может объяснить его защитный эффект в отношении увеличения массы тела [4].

Регуляторный механизм действия мелатонина варьирует в зависимости от органа-мишени. В поджелудочной железе гормон снижает уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), через которые осуществляется контроль за гомеостазом инсулина и глюкозы [10]. В результате этого процесса происходят ритмические колебания чувствительности тканей к глюкозе, максимальной в утренние часы и минимальной ночью [11]. Что касается других физиологических эффектов, то антиоксидантная способность мелатонина в основном связана с увеличением производства антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион, а также с его антиоксидантным действием как таковым [12].

Известно, что депривация сна — один из факторов риска развития ожирения [4]. Эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь между хроническим недосыпанием и увеличением массы тела [13]. Цирка-

дианные ритмы являются фундаментальными биологическими процессами, которые регулирует цикл «день-ночь», обеспечивая периодичность биохимических, молекулярных и физиологических процессов. Появляется все больше доказательств связи системы биологических часов, метаболизма и энергетического баланса [13]. Изменения в образе жизни, такие как увеличение времени бодрствования, использование искусственного света, телевидения, компьютерных мониторов и других средств массовой информации, нарушают циркадианные ритмы. Одним из последствий является нарушение режима секреции мелатонина. В клинических исследованиях была обнаружена обратная связь между уровнем мелатонина и степенью ожирения [4]. Снижение уровня гормона усугубляет инсулинорезистентность и выраженность метаболического синдрома [14].

Регулируя циркадианные ритмы и являясь антиоксидантом, мелатонин, в том числе, принимает участие в работе яичников: его высокие концентрации блокируют апоптоз ооцитов и нейтрализуют активные формы кислорода, участвующие в фолликулогенезе, овуляции, созревании яйцеклетки и образовании желтого тела. Данный гормон является одним из ключевых нейроэндокринных регуляторов работы оси гипоталамус-эпифиз-гонады, влияя на синтез и секрецию гонадотропинов [15]. Было показано, что мелатонин увеличивает экспрессию белков киспептинов, которые являются важными регуляторными молекулами в секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [16, 17]. Положительный эффект «гормона сна» на фертильность, развитие ооцитов и поддержание эмбриона объясняется его способностью уменьшать окислительное повреждение фолликулов яичников. В то же время более высокие концентрации мелатонина, наблюдаемые во время беременности, по-видимому, поддерживают созревание плода и гомеостаз плаценты [18].

Одним из частых коморбидных состояний у пациенток с ожирением является менструальная дисфункция. Сопутствующий дефицит мелатонина у женщин с повышенным индексом массы тела (ИМТ) может непосредственно усугублять нарушения менструального цикла. Антиоксидантные свойства мелатонина и его влияние на ось гипоталамус-эпифиз-яичники способствуют уменьшению окислительного повреждения фолликулов, улучшая продукцию прогестерона в лютеиновой фазе цикла и созревание ооцитов [19]. Циркулирующий мелатонин может поглощаться яичником, при этом фолликул сам обладает способностью синтезировать и секретировать собственный гормон, тем самым демонстрируя его важную паракринную роль в женской репродуктивной системе [20]. На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что после пинеалэктомии развивается овуляторная дисфункция, а добавление экзогенного мелатонина в питание в течение 12 мес улучшает количество и качество ооцитов, а также увеличивает размер помета [21, 22].

В клиническом исследовании на группе пациенток с синдромом поликистозных яичников, который часто сопровождается метаболическими и репродуктивными нарушениями, был продемонстрирован положительный эффект дотации экзогенного мелатонина на менструальную функцию и андрогенный профиль [23].

Антиандрогенный потенциал нейрогормона подтверждает его способность снижать уровень цАМФ в гранулезных клетках, что в конечном итоге приводит к уменьшению выработки мужских гормонов [15].

Косвенно оценить уровень мелатонина в крови позволяет измерение его уровня в слюне и его метаболита 6-сульфатоксимелатонина в моче, при этом ИМТ может оказывать значимое влияние на вышеуказанные параметры [24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить мелатониновый статус и его взаимосвязь с менструальной дисфункцией и нарушениями сна у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения. Исследование было выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. *Время исследования.* Июль 2020 г. — апрель 2021 г.

Исследуемые популяции: 2 популяции (пациентки с ожирением и группа контроля — здоровые женщины).

Популяция «пациентки с ожирением»

Критерии включения: женщины 18–35 лет; ИМТ ≥ 30 кг/м²; нарушения менструального цикла неорганического характера; отсутствие любой гормональной терапии или препаратами мелатонина в течение 6 мес перед исследованием; получение информированного согласия на комплексное обследование.

Критерии исключения: беременность, лактация; наличие хронических экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения, субкомпенсации; наличие декомпенсированной эндокринной патологии; выявление острых и обострений хронических воспалительных заболеваний половых органов; курение, злоупотребление алкоголем.

Популяция «здоровые женщины»

Критерии включения: ИМТ 19,5–25,0 кг/м², наличие регулярного менструального цикла; отсутствие какой-либо гормональной терапии или препаратами мелатонина в течение 6 мес до исследования, получение информированного согласия на комплексное обследование.

Критерии исключения: наличие хронических экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения, субкомпенсации; наличие декомпенсированной эндокринной патологии; выявление острых и обострений хронических воспалительных заболеваний половых органов; курение, злоупотребление алкоголем.

Выборка была сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования: одноцентровое одномоментное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства. Проведение клиничко-лабораторного обследования: анкетирование (анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, анкета скрининга синдрома апноэ во сне, Эпвортская шкала оценки дневной сонливости), гормональное исследование (определение уровня мелатонина в слюне в 3 ч ночи, определение уровня метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче).

Методы

В основную группу входили пациентки с различными нарушениями менструального цикла (частые — менее 21 дня, редкие менструации — более 35 дней, аменорея) и ИМТ ≥ 30 кг/м². В группу сравнения были включены здоровые женщины с регулярным менструальным циклом продолжительностью от 21 до 35 дней и ИМТ в пределах 19,5–25 кг/м². Все участницы прошли анкетирование с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (оценка продолжительности сна, времени засыпания, количества sno-видений и ночных пробуждений, качества утреннего пробуждения). Показатель более 22 баллов говорил об отсутствии нарушений, пограничные значения колебались от 19 до 21 баллов, значение менее 19 баллов расценивали как расстройства сна [25]. Анкета скрининга синдрома апноэ во сне использовалась для оценки риска данного состояния: при показателе более 4 баллов диагностировали синдром обструктивного апноэ. Для оценки дневной сонливости применяли Эпвортскую шкалу (в норме показатель менее или равен 9 баллам).

Все участницы осуществляли самостоятельный сбор слюны дома в специальные контейнеры со стерильным тампоном в 3 ч ночи при отсутствии или минимальном освещении (слабый ночник). Тампон необходимо было поместить в ротовую полость, где он должен был находиться в течение 3 мин, далее без помощи рук его надо было поместить обратно в пробирку. Емкость можно было хранить в обычном холодильнике при температуре не выше +6°C. Контейнер доставляли на следующий день для исследования методом ELISA.

Сбор суточной мочи для определения 6-сульфатоксимелатонина методом ELISA осуществлялся в течение дня, начиная со второй порции после ночного сна в течение следующих суток. Емкость для сбора мочи хранилась в обычном холодильнике при температуре не выше +6°C. Для исследования была использована порция мочи 20 мл, в том числе учитывался общий суточный объем.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Объем исследуемых групп был выбран с учетом проводимых ранее исследований аналогичного дизайна, а также положения о минимальном числе участников — 30 человек в одной исследуемой подгруппе. В связи с наличием небольших объемов выборки и распределения, отличающегося от нормального, использовались непараметрические методы статистики. U-критерий Манна–Уитни применяли для сравнения независимых групп по количественным признакам. Анализ таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера, а также критерия χ^2 для несвязанных групп использовали для сравнения независимых групп по качественным признакам. Непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену применяли для анализа корреляции двух количественных признаков, а количественного и порядкового — по Кендаллу. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (№11 от 22.07.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 60 женщин: 30 пациенток основной группы и 30 женщин группы сравнения (здоровые участницы). Пациентки были сопоставимы по возрасту и статистически значимо отличались по ИМТ (табл. 1).

При анализе данных анкет балльной оценки субъективных характеристик сна женщины с ожирением и нарушениями менструального цикла статистически значимо отличались от группы контроля по уровню патологических отклонений ($p=0,003$) и чаще страдали сомнологическими нарушениями (табл. 2).

Мы обнаружили статистически значимую прямую корреляцию между количеством баллов согласно анкете балльной оценки субъективных характеристик сна и ИМТ в основной группе: чем выше был ИМТ, тем хуже были показатели сомнологического профиля по данным анкетирования ($r=0,450$; $p=0,030$, метод ранговой корреляции по Кендаллу).

По данным опросника, синдром обструктивного апноэ был статистически значимо более вероятен у пациенток

с ожирением, чем в контрольной группе, хотя по уровню сонливости участницы были сопоставимы (табл. 3).

Анализ показателей мелатонина в слюне и его метаболита в суточной моче показал, что пациентки с ожирением и нарушениями менструального цикла имели более низкие значения изучаемых параметров по сравнению с группой здоровых женщин (табл. 4).

При корреляционном анализе была выявлена статистически значимая прямая корреляция уровня 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче и мелатонина в слюне в 03.00 ночи ($r=0,850$; $p=0,020$, метод ранговой корреляции по Спирмену), а также уровня мелатонина в слюне и степени нарушения сна по данным анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна ($r=0,640$; $p=0,03$, метод ранговой корреляции по Спирмену).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение и его осложнения представляют собой серьезную проблему во всем мире. В последние десятилетия механизмы, лежащие в основе прогрессирования ожирения, активно изучаются. Предрасполагающими к развитию заболевания факторами являются поведенческие (высококалорийная диета, низкая физическая активность и недосыпание) и внутренние (дисрегуляция жировой ткани, хроническое воспаление, окислительный стресс) [26]. В научном сообществе активно

Таблица 1. Распределение участниц исследования по индексу массы тела и возрасту

Показатель	Основная группа, n=30	Группа контроля, n=30	p (U-тест)
ИМТ, кг/м ²	33,8 [30,6; 40,1]	20,9 [20,0; 22,8]	0,001
Возраст, лет	25 [21; 34]	26 [22; 35]	0,865

Таблица 2. Частота отклонений сна в группе ожирения и группе контроля ($p=0,003$, критерий χ^2)

Параметры сна	Основная группа, n=30	Группа контроля, n=30
Сон нарушен, n (%)	14 (46,7%)	5 (16,7%)
Нормальный сон+пограничный результат, n (%)	16 (53,3%)	25 (83,3%)

Таблица 3. Сомнологические характеристики участниц исследования

Показатель	Основная группа, n=30	Группа контроля, n=30	p (критерий Фишера)
Апноэ во сне, n (%)	9 (30)	1 (3)	0,006
Наличие сонливости, n (%)	12 (40)	10 (33)	0,081

Таблица 4. Мелатониновый статус участниц исследования

Показатель	Основная группа, n=30 Медиана, 25–75% процентили	Группа контроля, n=30 Медиана, 25–75% процентили	p (U-тест)
6-сульфатоксимелатонин в суточной моче, мкг/24 ч	14,72 [13,08; 17,35]	31,12 [20,43; 46,82]	0,008
Мелатонин в слюне в 3 ч ночи, пг/мл	12,6 [5,99; 23,40]	25,5 [8,60; 32,56]	0,003

изучается возможная связь между дефицитом мелатонина и ожирением. В некоторых работах были продемонстрированы многообещающие результаты относительно потенциальной роли мелатонина в профилактике ожирения и его осложнений [4].

В нашем исследовании был проведен анализ показателей мелатонинового обмена (мелатонин в слюне и 6-сульфатоксимелатонин в суточной моче) в зависимости от наличия ожирения и хронобиологических нарушений у пациенток с менструальной дисфункцией, а также у здоровых женщин группы контроля. Был изучен сомнологический профиль участниц, а также взаимосвязь этих параметров с уровнем мелатонина в моче и слюне. По данным исследования, пациентки основной группы (ожирение) чаще страдали сомнологическими нарушениями, в том числе синдромом обструктивного апноэ. Нами была обнаружена корреляция между нарушениями сна и ИМТ у женщин с нарушениями менструальной функции. Предположительно, как следствие сомнологических расстройств участницы 1-й группы имели пониженное содержание мелатонина в слюне и 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче. В том числе, была обнаружена корреляция содержания гормона в слюне и степени нарушений сна по данным анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, что тоже может подтверждать влияние депривации сна на выработку нейrogормона в эпифизе. Данные закономерности были зарегистрированы и в работах других авторов. Согласно результатам D. Corbalán-Tutau и соавт., у женщин с метаболическим синдромом наблюдалась сниженная амплитуда суточного ритма мелатонина. Было установлено, что циркадианный ритм гормона имел обратную корреляцию с уровнями лептина в плазме – одним из основных метаболических гормонов [27].

R. Reiter и соавт. была обнаружена связь между депривацией сна и нарушенной секрецией мелатонина [28]. Интересно, что короткая продолжительность сна коррелировала со снижением уровня лептина и повышенными значениями ИМТ в когортном исследовании, проведенном S. Taheri и соавт. [29]. В работе R. Markwald и соавт. 5 дней недостаточного сна в группе из 16 здоровых взрослых добровольцев привели к энергетическому дисбалансу, нарушенному циркадианному ритму мелатонина и повышению уровня лептина [13].

Короткую продолжительность сна, определяемую как сон 6 ч или меньше за 24-часовой период времени, имеют треть взрослого населения [30]. Нарушения сна чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и часто совпадают с колебаниями половых гормонов [31]. Связь нарушенных циркадианных ритмов и менструальной дисфункции была зарегистрирована в исследованиях с участием женщин, работающих посменно или в ночное время. Участницы, имевшие вышеуказанный график работы, имели различные отклонения в длительности, обильности менструаций или продолжительности менструального цикла [32]. В недавнем проспективном исследовании, куда были включены 287 недавно нанятых на работу медсестер с посменной работой, были изучены показатели качества сна в дополнение к количественной оценке сменного графика работы. Нарушение менструального цикла определялось как наличие цикла менее 21 дня или более 35 дней по крайней мере один раз в течение

6-месячного периода наблюдения. Бессонница была связана с 2-кратным увеличением вероятности нарушений менструального цикла, а нерегулярность цикла увеличивалась по мере нарастания тяжести бессонницы [33].

Относительно небольшое количество эпидемиологических исследований изучали нарушения сна и фертильность женщин. В работе с участием 22 пациенток, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), измерялись продолжительность и качество сна в течение одного цикла ЭКО с использованием актиграфа и ежедневных дневников [34]. Исследователи обнаружили линейную связь между общим временем сна и количеством извлеченных ооцитов. В исследование I.D. Wang и соавт. были включены пациентки из национального регистра: 16 718 женщин с нарушениями сна и 33 436 женщин без (за исключением апноэ во сне), после чего была изучена связь между сомнологическими расстройствами и бесплодием (неспособность зачать ребенка в течение 1 года) [35]. У участниц с нарушением сна риск бесплодия был в 3,7 раза выше, чем у женщин группы сравнения; этот результат прослеживался на протяжении 11 лет наблюдения. Другое проспективное когортное исследование с участием 6873 специалистов по планированию беременности в Северной Америке показало, что плохое качество сна, которое оценили с помощью опросников, было связано с более длительным сроком до наступления беременности [36]. Также наблюдалась слабая обратная корреляция между короткой продолжительностью сна и количеством родов, а сменная работа не была связана с рождаемостью.

Суррогатным биомаркером метаболизма мелатонина является 6-сульфатоксимелатонин, метаболит гормона, экскретируемый с мочой. Он используется для оценки мелатонинового статуса среди пациенток с различными гинекологическими заболеваниями [37]. Снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче, связанное с более высокими уровнями эстрадиола и прогестерона, было обнаружено у женщин, работающих в ночную смену, по сравнению с женщинами, выходящими в дневное время [38]. При этом R. Luboshitzky и соавт. обнаружили повышенный уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче в группе женщин с диагнозом синдром поликистозных яичников по сравнению с контролем, что авторы связывают с влиянием андрогенов при данной нозологии [39].

Клиническая значимость наших результатов является высокой, так как полученные данные позволяют планировать более крупные будущие исследования для поиска эффективных и патогенетически обоснованных методов коррекции метаболических нарушений и менструальной дисфункции у пациенток репродуктивного возраста. Корреляция мелатонина в слюне и его метаболита в суточной моче позволяет использовать метод определения гормона в слюне в качестве быстрого и информативного теста для уточнения мелатонинового статуса женщины.

Ограничениями нашего исследования могут быть условия проведения, так как набор участниц проводился только в федеральном научном центре, выявление нарушений сна только на основании анкетирования, без использования объективных методов диагностики (сомнография).

Нормальный циркадианный ритм имеет важное значение для энергетического гомеостаза организма.

Появляется все больше работ, подтверждающих положительное влияние дотации экзогенного мелатонина на пациенток с ожирения. Тем не менее механизмы, лежащие в основе этого эффекта, еще до конца не изучены. Возможно, антиоксидантная и противовоспалительная функции этого гормона определяют его эффективность в коррекции метаболических нарушений. Несомненно, необходимы более крупные исследования, которые позволят осветить весь механизм действия мелатонина у пациенток с ожирением и, возможно, использовать его как терапевтическое средство для профилактики избыточного веса и его осложнений, а также установить роль сомнологических нарушений в развитии неблагоприятных репродуктивных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество и продолжительность сна могут иметь важное значение для репродуктивной функции женщины. Механизмы, лежащие в основе этой связи, вероятно, сложные и многофакторные. Нарушения циркадианного ритма могут влиять на овариальную функцию из-за сбоев в регуляции оси гипоталамус-эпифиз-яичники, в частности, за счет дефицита мелатонина и, как следствие, развившихся метаболических нарушений (резистентность

к инсулину, окислительный стресс и системное воспаление). Мелатонин является потенциальным кандидатом для лечения ожирения за счет своего влияния на метаболизм инсулина и жировой ткани, липолиз и митохондриальную функцию. Гормон снижает дисфункцию жировой ткани благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным эффектам. Доказательства его защитных свойств и отсутствие значимых побочных реакций могут способствовать его продвижению в качестве терапевтического средства для пациентов с ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

- Xu Z, You W, Liu J, et al. Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes. *Adv Nutr*. 2019;46(5):847-852. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz070>
- Luchetti F, Canonico B, Bartolini D, et al. Melatonin regulates mesenchymal stem cell differentiation: a review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):382-97. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12133>
- Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, et al. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(2):122-132. doi: <https://doi.org/10.1177/1074248416660622>
- Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res*. 2015;59(3):277-91. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12257>
- Rhee YH, Ahn JC. Melatonin attenuated adipogenesis through reduction of the CCAAT/enhancer binding protein beta by regulating the glycogen synthase 3 beta in human mesenchymal stem cells. *J Physiol Biochem*. 2016;72(2):145-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0463-3>
- Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Mohammad A-Serrano M, et al. Melatonin improves mitochondrial function in inguinal white adipose tissue of Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*. 2014;57(1):103-9. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12147>
- Fernández Vázquez G, Reiter RJ, Agil A. Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *J Pineal Res*. 2018;64(4):e12472. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12472>
- Xu P, Wang J, Hong F, et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res*. 2017;62(4). doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12399>
- Ireland KE, Maloyan A, Myatt L. Melatonin Improves Mitochondrial Respiration in Syncytiotrophoblasts From Placentas of Obese Women. *Reprod Sci*. 2018;25(1):120-130. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719117704908>
- Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):6981-7015. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms14046981>
- Qian J, Dalla Man C, Morris CJ, et al. Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(10):2481-2485. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13391>
- Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016;61(3):253-78. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
- Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(14):5695-700. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1216951110>
- Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3863-3881. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>
- Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res*. 2019;147:104337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104337>
- Fernandez B, Malde JL, Montero A, Acuña D. Relationship between adenohypophyseal and steroid hormones and variations in serum and urinary melatonin levels during the ovarian cycle, perimenopause and menopause in healthy women. *J Steroid Biochem*. 1990;35(2):257-62. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(90\)90282-w](https://doi.org/10.1016/0022-4731(90)90282-w)
- Ma M, Chen XY, Li B, Li XT. Melatonin protects premature ovarian insufficiency induced by tripterygium glycosides: role of SIRT1. *Am J Transl Res*. 2017;9(4):1580-1602.
- Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J*. 2013;60(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.12-0263>
- Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, et al. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules*. 2015;20(10):18886-906. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules201018886>
- Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril*. 2003;80(4):1012-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)01008-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01008-2)
- Teixeira AAC, Simões MdJ, Teixeira VW, Soares Júnior JM. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. *Int. J. Morphol*. 2004;22:189-194.
- Song C, Peng W, Yin S, et al. Melatonin improves age-induced fertility decline and attenuates ovarian mitochondrial oxidative stress in mice. *Sci Rep*. 2016;6:35165. doi: <https://doi.org/10.1038/srep35165>

23. Tagliaferri V, Romualdi D, Scarinci E, et al. Melatonin Treatment May Be Able to Restore Menstrual Cyclicity in Women With PCOS: A Pilot Study. *Reprod Sci.* 2018;25(2):269-275. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719117711262>
24. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021;163:105254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105254>
25. Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И., и др. *Фармакотерапия инсомний: роль Имована* / В кн. Расстройства сна. Под ред. Ю.А. Александровского и А.М. Вейна. — Санкт-Петербург: Медицинское информационное агентство, 1995. — С. 56-61. [Levin Yal, Eligulashvili TS, Posokhov SI, et al. *Farmakoterapiya insomnii: rol' Imovana*. V kn. Rasstroistva sna. Pod red. Yu.A. Aleksandrovskogo i A.M. Veina. Sankt-Peterburg: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo, 1995. S. 56-61 (in Russian)].
26. Summa KC, Turek FW. Chronobiology and obesity: Interactions between circadian rhythms and energy regulation. *Adv Nutr.* 2014;5(3):312S-9S. doi: <https://doi.org/10.3945/an.113.005132>
27. Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers «melatonin and cortisol» and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav.* 2014;123:231-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.06.005>
28. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med.* 2012;44(6):564-77. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>
29. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1(3):e62. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010062>
30. Willis SK, Hatch EE, Wise LA. Sleep and female reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(4):222-227. doi: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000554>
31. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, et al. Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults — United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(6):137-41. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6506a1>
32. Wang Y, Gu F, Deng M, et al. Rotating shift work and menstrual characteristics in a cohort of Chinese nurses. *BMC Womens Health.* 2016;16:24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0301-y>
33. Kang W, Jang KH, Lim HM, et al. The menstrual cycle associated with insomnia in newly employed nurses performing shift work: a 12-month follow-up study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(2):227-235. doi: <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1371-y>
34. Goldstein CA, Lanham MS, Smith YR, O'Brien LM. Sleep in women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. *Sleep Med.* 2017;32:105-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.007>
35. Wang ID, Liu YL, Peng CK, et al. Non-Apnea Sleep Disorder Increases the Risk of Subsequent Female Infertility-A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Sleep.* 2018;41(1). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx186>
36. Willis SK, Hatch EE, Wesselink AK, et al. Female sleep patterns, shift work, and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril.* 2019;111(6):1201-1210.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.037>
37. Sturgeon SR, Doherty A, Reeves KW, et al. Urinary levels of melatonin and risk of postmenopausal breast cancer: women's health initiative observational cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(4):629-37. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1028>
38. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Papantoniou K, et al. Association between exposure to rotating night shift versus day shift using levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol and other sex hormones in women. *Chronobiol Int.* 2015;32(1):128-35. doi: <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.958494>
39. Luboshitzky R, Qupiti G, Ishay A, et al. Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001;76(3):506-10. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)01930-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)01930-6)

Рукопись получена: 01.12.2021. Одобрена к публикации: 27.02.2021. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor], ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Михеев Роберт Константинович [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Михеев Р.К. Мелатониновый статус у пациенток с ожирением и дисфункцией яичников в репродуктивном возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 94-100. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12849>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Grigoryan OR, Absatarova YS, Sheremetyeva EV, Mikheev RK. Melatonin status in obese patients with ovarian dysfunction at reproductive age. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):94-100. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12849>

ТЕСТОСТЕРОНЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С ГИПЕРЭСТРОГЕНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ. ПРОБЛЕМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРЭСТРОГЕНИИ

© И.И. Голодников^{1*}, З.Ш. Павлова², А.А. Камалов²

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) сегодня является одним из наиболее эффективных и распространенных методов лечения дефицита тестостерона. Ее часто назначают, ориентируясь только на уровень тестостерона и наличие жалоб пациента на снижение половой функции. Довольно редко специалисты дополнительно оценивают уровень эстрадиола и, как следствие, изначальное наличие симптома гиперэстрогении. Одним из вероятных последствий назначения ТЗТ как раз и может стать избыток эстрадиола, избыточное образование которого связано с ферментом ароматазой, конвертирующей тестостерон в эстрадиол. Несмотря на доступность лабораторного определения уровня эстрадиола, результат не всегда может совпадать с клинической картиной, одной из причин является различие в методиках определения уровня эстрадиола в каждой лаборатории, единый стандарт, или «эталон», на сегодня отсутствует. В данной статье приведено описание эволюции ТЗТ, а также сделан акцент на вариабельность уровня эстрадиола от лаборатории к лаборатории, подробно объяснено, почему оценка эстрадиола в динамике должна проводиться только в одной лаборатории. Системный поиск литературы проводился по базам данных Medline, Scopus, Web of Science и Elibrary, КиберЛенинка.

Целью нашего обзора стала необходимость привлечь внимание специалистов к проблеме гиперэстрогении, не всегда оправданного назначения ТЗТ у пациентов с ожирением, гипогонадизмом и гиперэстрогенией, а также к проблеме лабораторной диагностики гиперэстрогении, остро стоящей не только в нашей стране, а во всем мире.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тестостерон; эстрадиол; эстрогены.

TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY AND ITS RELATIONSHIP WITH HYPERESTROGENISM AND OBESITY. PROBLEMS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF HYPERESTROGENISM

© Ivan I. Golodnikov¹, Zukhra Sh. Pavlova², Armais A. Kamalov²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Testosterone replacement therapy (TRT) is one of the most effective and common treatments for testosterone deficiency today. It is often prescribed, focusing only on the level of testosterone and the presence of patient complaints about a decrease in sexual function. Quite rarely, doctors additionally assess the level of estradiol and, as a consequence, the initial presence of a symptom of hyperestrogenism. One of the likely consequences of the appointment of TRT may be an excess of estradiol, the excess formation of which is associated with the enzyme aromatase, which converts testosterone into estradiol. Despite the availability of laboratory determination of the level of estradiol, the result may not always coincide with the clinical picture, one of the reasons is the difference in the methods for determining the level of estradiol in each laboratory, there is no single standard or «reference» today. This article describes the evolution of TRT, and also focuses on the variability of estradiol levels from laboratory to laboratory, and explains in detail why the assessment of estradiol over time should be carried out in only one laboratory. A systematic literature search was carried out in the databases Medline, Scopus, Web of Science and Elibrary, CyberLeninka.

The purpose of our review was the need to engage the attention of specialists to the problem of hyperestrogenism, the not always justified prescription of TRT in patients with obesity, hypogonadism and hyperestrogenism, as well as to the problem of laboratory diagnosis of hyperestrogenism, which is acute not only in our country, but all over the world.

KEYWORDS: testosterone; estradiol; estrogens.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение, кроме системного субклинического воспаления жировой ткани [1], сопровождается коморбидными состояниями. И одно из самых распространенных и опасных таких состояний у мужчин — это дефицит тестостерона. Согласно исследованиям российских ученых, у мужчин старше 45 лет распространенность дефицита тестостерона составляет от 10 до 40% [2]. И большую лепту в эту статистику вносят случаи с избыточной массой тела или ожирением. Количество мужчин с лишним весом прогрессирует во всем мире, и вместе с ним прогрессирует и проблема андрогенного дефицита. В Европейском исследовании старения мужчин (EMAS), участниками которого были 3369 мужчин в возрасте 40–79 лет (средний возраст 60 лет), было отмечено, что мужчины с ожирением имели уровень общего тестостерона на 30% ниже (на 5,1 нмоль/л), и на 18% ниже был свободный тестостерон (на 53,7 пмоль/л) по сравнению с теми мужчинами, индекс массы тела (ИМТ) которых был меньше ≤ 25 кг/м², то есть в норме. В EMAS ожирение было связано с 13-кратным увеличением риска развития гипогонадизма, в то время как наличие 2 или более сопутствующих заболеваний увеличивает риск развития дефицита тестостерона только в 5,2 раза [3, 4]. То есть есть существенная разница между тем, имеют ли мужчины коморбидные заболевания или нет. При отсутствии сопутствующих патологий гипогонадизм встречается в общей популяции мужчин примерно в 5% случаев [5]. При наличии таких заболеваний, как ожирение, особенно его висцеральная форма или сахарный диабет 2 типа, встречаемость гипогонадизма резко повышается, по данным других авторов, до 30% [6, 7].

Второй важный фактор увеличения количества дефицита тестостерона — увеличение продолжительности жизни. Научно-технические достижения в медицине повысили шансы многих мужчин дожить до старости и, следовательно, до возможности истощения эндокринной функции тестикулярной ткани. Иначе говоря, до истинного дефицита тестостерона. По имеющимся у нас данным, за последние 100 лет в масштабах всего мира количество мужчин, доживающих до 65 лет, увеличилось в 7 раз, а тех, кто преодолел возраст 85 лет, стало больше в 31 раз [8].

Поэтому сегодня актуальность изучения самого андрогенного дефицита и методов его коррекции высока, как никогда раньше.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

Самым очевидным и наиболее эффективным средством компенсации дефицита тестостерона является тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) с использованием разных лекарственных форм тестостерона.

Сейчас ТЗТ никого не удивит, это рабочий инструмент врачей с тех пор, как в 40-х годах прошлого века впервые были синтезированы половые гормоны. А первые опыты заместительной терапии для стареющего человеческого организма были проведены еще в конце XIX в., и эти попытки были малоэффективны и далеко не безобидны.

Одним из ярких примеров научного поиска в этой области был Шарль Броун-Секар, французский врач и ученый, который экспериментировал не только на живот-

ных, но и на себе. Он впрыскивал себе под кожу водный настой яичек морских свинок и собак и уверял, что, несмотря на заметную боль в месте инъекции, он ощущает повышение общего тонуса, мышечной силы и интеллектуальных возможностей, улучшение работы кишечника и органов малого таза. Свои опыты он описал в научном журнале в 1889 г., что привело к множеству подражателей. Последователи также описывали подобные эффекты и даже внесли свой вклад в науку, описав период падения тонуса и всего остального после окончания действия инъекций.

Надо отметить, что Броун-Секар начал свои поиски в отношении заместительной гормональной терапии именно с наблюдения за животными. Как известно, период максимальной активности и здоровья у любого организма совпадает с активным репродуктивным периодом. Из чего французский ученый, как и многие другие, сделал вывод, что в ткани яичек вырабатывается некое вещество, которое «омолаживает» весь организм.

В тот период времени еще не было такого понятия, как «гормон». Впервые этот термин появился в 1902 г. в работах английских физиологов У. Бейлисса и Э. Старлинга. В переводе с древнегреческого «гормон» (ὁρμῶν) означает «двигаю, побуждаю».

В 1935 г. Э. Локьер впервые выделил из бычьих тестикул «мужской гормон» — тестостерон. В этом же году немецкий ученый Адольф Бутенандт не только выделил, но и описал структуру тестостерона. А через неделю югославский ученый Леопольд Ружечка осуществил частичный синтез тестостерона из холестерина. За эти исследования Бутенандт и Ружечка были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Достаточно долгое время ТЗТ использовалась при особых случаях, например, при анорхизме [9]. Вероятнее всего, это было связано с работами Huggens и Hodges в 1941 г., за которые они в последующем получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Суть работы заключалась в том, что кастрация (то есть практически полное прекращение синтеза тестостерона) эффективна при диссеминированном раке предстательной железы.

С высокой долей вероятности этим и было определено достаточно долгое, практически до 1990-х годов, уменьшение интереса к медицинскому использованию ТЗТ. Иначе говоря, если уменьшение уровня собственного тестостерона оказывало благотворный эффект, то кто бы стал использовать экзогенные формы тестостерона для мужчин.

В то же время в бодибилдинге и профессиональном спорте интерес к этому гормону только рос, несмотря на все опасения и запреты со стороны официальной медицины.

Дело усугубляло то, что периодически просачивалась негативная информация в отношении ТЗТ. Например, в конце 2013 и в начале 2014 гг. в американской прессе, в уважаемых изданиях, появились результаты ретроспективного исследования о негативном влиянии ТЗТ на сердечно-сосудистую систему [10, 11]. Резонанс достиг такого уровня, что американская организация FDA, регулирующая пищевые продукты и лекарственные средства, внесла существенные ограничения для ТЗТ, обязав производителей указывать наличие повышенных сердечно-сосудистых рисков [12]. Также назначение ТЗТ

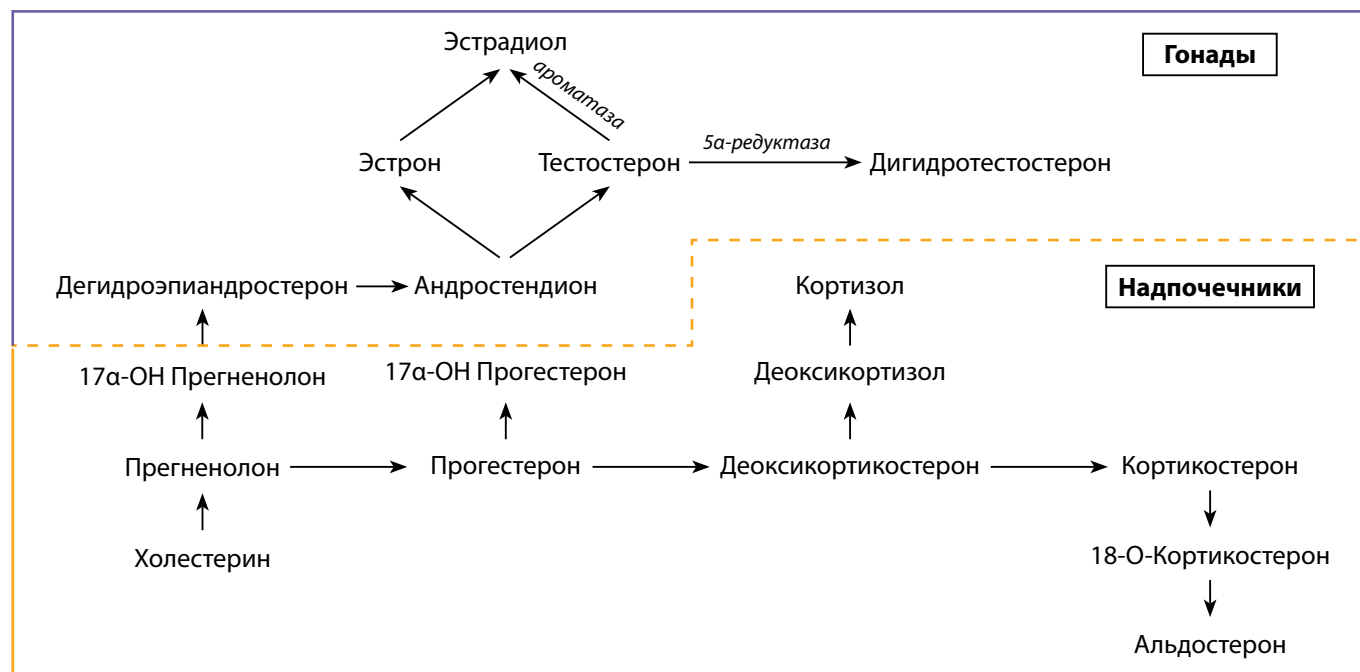


Рисунок 1. Схема стероидогенеза.

должно быть только в случаях обоснованных причин дефицита тестостерона, причем возрастной гипогонадизм, или естественное снижение уровня половых гормонов, перестало входить в их число [13].

Таким настроениям подверглись не все страны и организации. Например, Европейское Агентство по лекарственным средствам (ЕМА) не стало вносить никаких ограничений на основании представленных данных [14].

Вся эта негативная информация оказала свое действие, и многие врачи, как и многие пациенты, стали отказываться от назначения или применения ТЗТ, опасаясь тяжелых побочных эффектов, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы.

Но уже совсем скоро, в 2016 г., были опубликованы результаты большого рандомизированного клинического исследования, в котором продемонстрированы положительные эффекты ТЗТ у мужчин по показаниям, не связанным с классическим гипогонадизмом. Например, андрогенный дефицит, который развивается на фоне дефектов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Это способствовало началу восстановления доверия общества к обоснованно назначенной ТЗТ [15]. Кроме того, существует большое количество работ, которые демонстрируют высокую эффективность и безопасность ТЗТ при ожирении, которое способствует развитию всех компонентов метаболического синдрома, сердечно-сосудистых патологий, инсулинорезистентности, сахарного диабета (СД) 2 типа и прочих метаболических патологий [3, 4, 16, 17].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕСТОСТЕРОНА И ЭСТРАДИОЛА

Несмотря на то что теперь ТЗТ проводится лекарственными средствами, безопасность и эффективность которых подтверждены многочисленными исследованиями [18–20], она не должна назначаться любому пациенту, у которого обнаружен сниженный уровень тестостерона, тем более, однократно определенный, в том числе и на фоне ожирения. Кроме того, на фоне статей, подтверждающих

эффективность ТЗТ, есть убедительные работы, которые акцентируют внимание на негативных сторонах ТЗТ и обосновывают свою позицию [21, 22]. Прежде всего важно модифицировать образ жизни и мотивировать пациента к снижению объема жировой ткани, так как без этих важнейших действий можно не добиться никакого эффекта даже при использовании максимально успешных препаратов [23]. Тестостерон не является конечной точкой в стероидогенезе. После него как минимум два гормона достойны внимания и контроля, особенно гормон эстрадиол как наиболее активная форма эстрогенов (рис. 1) [24].

Если ориентироваться на клинические рекомендации, то мы можем контролировать только уровень тестостерона и при первичном обследовании — уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) [25]. Но если апеллировать к стероидогенезу (см. рис. 1) и патогенезу ожирения, то контроль уровня эстрадиола кажется очевидным. Из имеющихся на сегодняшний день рекомендаций по диагностике гипогонадизма мы можем опираться на сбор жалоб и анамнеза в отношении двух основных признаков: снижение либидо и ухудшение эректильной функции (уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств 3) [4, 5]. При этом важно исключить сопутствующие заболевания, прием лекарственных или наркотических средств (уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств 3) [26, 27]. Также важно провести физикальное обследование с определением окружности талии, оценить рост волос на теле, органы мошонки, половой член, предстательную железу и грудные железы (уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств 3) [28–33]. И важнейшим диагностическим инструментом в диагностике дефицита тестостерона является лабораторная диагностика. Для разграничения нормального состояния и потенциально-го дефицита тестостерона нужно использовать уровень общего тестостерона в сыворотке крови 12,1 нмоль/л при заборе крови натощак в утренние часы, между

7 и 11 ч (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 2) [34, 35]. При уровне общего тестостерона в диапазоне от 8 до 12 нмоль/л рекомендовано определение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, для определения свободного тестостерона, нижний референс которого составляет 243 пмоль/л (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 2) [33, 34].

На сегодняшний день рекомендации по контролю эстрадиола у мужчин, к сожалению, отсутствуют, но мы не теряем надежды, что они появятся, потому что упомянутое ранее ожирение способствует развитию инсулинорезистентности, а затем и повышению активности фермента ароматазы (CYP19A1) [36, 37]. А это, в свою очередь, будет избыточно конвертировать тестостерон в эстрадиол, уменьшая уровень тестостерона и повышая уровень эстрадиола [38, 39].

Если врач оценит только уровень тестостерона, без определения исходного уровня эстрадиола, назначение ТЗТ может быть ошибочным.

Эстрадиол разумно оценивать и во время проведения ТЗТ, так как достижение супрафизиологических уровней тестостерона будет усиливать активность ароматазы и, соответственно, вести к росту эстрадиола.

Если вернуться к резонансным публикациям 2013–2014 гг., то описанные результаты ретроспективного исследования, вполне возможно, как раз и были связаны со сформировавшейся гиперэстрогенией на фоне ТЗТ и, как следствие, возникшей повышенной частотой сердечно-сосудистых событий. Теперь пролить свет на те события будет сложнее, потому что мы не знаем, проводился ли контроль эстрадиола у тех пациентов и возможно ли сопоставление исходных уровней эстрадиола и уровня его на фоне ТЗТ.

Негативные последствия гиперэстрогении мы детально описали в предыдущих статьях [40, 41] и считаем возможным только вкратце упомянуть грозные осложнения гиперэстрогении, в том числе подтверждающие наши предположения в отношении повышения сердечно-сосудистых рисков на фоне ТЗТ. Большое количество специалистов рассматривают гиперэстрогению как фактор, повышающий риск смерти у пациентов с сердечной недостаточностью, маркер онкологических заболеваний и состояние, повышающее риски развития опухолей разной локализации [42–44]. Кроме того, одним из ярких клинических проявлений гиперэстрогении, в том числе и на фоне ТЗТ, является гинекомастия. По мнению американских ученых, гинекомастия у взрослых и молодых людей в количестве от 1/3 до 2/3 случаев прогрессирует на фоне ТЗТ, когда в крови создаются супрафизиологические уровни тестостерона и повышается активность ароматазы. И те же явления уже в 70% случаев развиваются у мужчин в возрасте от 50 до 69 лет [29]. Гинекомастия — это доброкачественная пролиферация железистой ткани грудной железы у мужчин. Это определение касается истинной гинекомастии. В отличие от ложной гинекомастии, грудной железистой ткани, при избыточно развитой только жировой ткани в области грудных мышц, нет. Частота развития гинекомастии очень высокая, от 32 до 65%, в зависимости от разных факторов и критериев, в том числе и от возраста [45]. Также одно из исследований, результаты которого были опубликованы в 2018 г., продемонстрировало, что ТЗТ повышает активность аро-

матазы и экспрессию эстрогенных и андрогенных рецепторов, что способствует нарушению баланса андрогенов и эстрогенов в пользу последних [46].

Если в среде российских исследователей проблема гиперэстрогении обсуждается крайне осторожно и редко, то в других странах этой проблеме уделяют большее внимание, в том числе и в оценке нормального, физиологического уровня эстрадиола у здоровых мужчин. Например, в одной из работ американских исследователей за 2019 г. были представлены данные по изменению уровня эстрадиола у мужчин в Америке, в масштабах страны (использовали данные 3-го национального исследования здоровья и питания (NHANES III; 1988–1991) и непрерывного NHANES (1999–2004)) в разных возрастных группах, с указанием того, что мужчины без ожирения, не курящие, без сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, также без диабета, и эти уровни эстрадиола показательно уменьшаются с ростом количества лет [29]. Это логично, так как снижается синтез тестостерона как источник эстрадиола. Но если ориентироваться на ту часть мужского населения с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением, которая уже преобладает в обществе, то мы можем предположить, как существенно повышается уровень эстрадиола у мужчин с нарушенным составом тела, так как активность ароматазы прогрессивно увеличивается на фоне каскада цитокинов, продуцируемых в избыточно развитой жировой ткани. К сожалению, пока распространенность гиперэстрогении принято оценивать по распространенности гинекомастии. Еще одним примером высокого интереса к изменениям уровней эстрадиола в целом и на фоне ТЗТ в частности является исследование, которое было опубликовано в феврале 2020 г. [47]. Ученые давали оценку тому, как врачи контролируют уровень эстрогенов при проведении ТЗТ у своих пациентов. С учетом того, что эта терапия становится все более распространенной, актуальность контроля уровня эстрогенов также повышается.

Исследование проводилось методом анонимного опроса в электронном виде среди членов Международного общества сексуальной медицины, то есть среди врачей, которые используют в своей практике ТЗТ. Кроме вопросов о контроле эстрогенов, исследователи ставили вопросы о симптомах гиперэстрогении, антропометрических данных и подходах к лечению гиперэстрогении на фоне ТЗТ.

Результаты оказались неожиданными:

- 62,4% участников ответили, что они контролируют уровень эстрадиола при проведении первичного обследования;
- 54,7% врачей проводят контроль эстрадиола на фоне ТЗТ;
- более молодые врачи чаще проводили контроль уровня эстрадиола;
- 69,4% опрошенных врачей, контролирующих уровень эстрогенов, назначали ингибиторы ароматазы в случае лабораторного подтверждения гиперэстрогении и наличия соответствующих симптомов.

Надо оговориться, что ингибиторы ароматазы в США официально используются не только у женщин при раке молочной железы, но и у мальчиков в подростковом периоде при наличии истинной гинекомастии. Так вот, 47,7% врачей назначали эти препараты при бессимптомном течении лабораторно подтвержденной гиперэстрогении.

И совершенно неожиданным был результат, что в 14,4% случаев респонденты назначали препараты из класса ингибиторов ароматазы в профилактических целях, предполагая развитие гиперэстрогении у этих пациентов как закономерное явление при достижении супрафизиологических значений уровня тестостерона.

Врачи, которые занимались не только практической деятельностью, но и научной, чаще использовали ингибиторы ароматазы и при наличии симптомов гиперэстрогении, и в профилактических целях.

Какие выводы сделали исследователи?

Во-первых, большая часть практикующих врачей (более 62%, использующих ТЗТ) контролируют уровень эстрогенов.

Во-вторых, критерием для назначения терапии могут быть симптомы гиперэстрогении.

В-третьих, отмечается большая вариабельность в схемах назначений ингибиторов ароматазы.

Надо отметить, что пока небольшое количество российских ученых, так же как и наших зарубежных коллег, проблема гиперэстрогении волнует, и уже не первый год, несмотря на то, что тема недостаточно освещена. Примером тому служит исследование, результаты которого были изложены в диссертационной работе в 2019 г., посвященной особенностям диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением и избыточной массой тела [45]. В данной работе было выявлено, что распространенность мужчин с бесплодием и избыточной массой тела составляет 36,8%, а с ожирением — 16,6%. И у таких мужчин нарушения сперматогенеза чаще всего связаны с наличием полиморфизмов rs2414096 и rs749292 гена ароматазы *CYP19A1*, которые способствуют развитию гиперэстрогении. В этой же работе исследователи продемонстрировали высокую эффективность ингибиторов ароматазы не только в увеличении уровня тестостерона и снижении избыточного уровня эстрадиола, но и существенного улучшения спермограммы у таких пациентов в сравнении с применением тамоксифена [45].

И, конечно же, врачи, которые проводят контроль уровня эстрогенов на фоне ТЗТ, ищут способы эффективной и безопасной борьбы с гиперэстрогенией у мужчин, помогают формированию опыта для дальнейшего понимания влияния низких и высоких уровней эстрогенов и формирования стандартов терапии [47].

В этом исследовании не ставился вопрос о длительности используемых схем назначения препаратов, препятствующих развитию последствий гиперэстрогении и профилактики дальнейшего ее развития. А это один из актуальнейших моментов.

Какие еще вопросы часто вызывают горячие споры среди клиницистов? Огромное количество дискуссий вызывает лабораторная диагностика, особенно в отношении эстрогенов в крови. У каждого врача формируется свое отношение к той или иной лаборатории. Одни специалисты ориентируются на используемые методы, отдавая предпочтение масс-спектрометрии. Другие предпочитают рутинные иммунологические методы или ставят в приоритет стоимость анализов для пациентов.

Мы в своей практике также сталкиваемся с тем, что одна и та же проба крови в разных лабораториях может дать отличающиеся результаты, вплоть до несопоставимых значений. Это может ввести врача в заблуж-

дение и привести к необоснованным назначениям с соответствующими результатами. К тому же это может вызвать сомнения у пациента, и его приверженность к лечению снизится. Увы, это явление характерно для всего мира.

В качестве примера хотим привести результаты одного из актуальных исследований, опубликованного в 2014 г., в связи с прогрессирующим ростом онкологических заболеваний и количества людей с ожирением [48]. Целью исследования была стандартизация измерений эстрадиола. Для оценки точности и вариабельности измерений эстрадиола в сравнении использовали 11 иммунологических методов и 6 методов масс-спектрометрии проб однородной сыворотки с эталонным методом. Учитывали вклад в конечные результаты калибровки, специфичности или матричных эффектов. Чувствительность разных методов существенно отличается. Большинство методов не под силу объективно определять уровень эстрадиола менее 10 пг/мл. Одним из важнейших элементов, вносящих свою лепту в высокую вариабельность при определении уровня эстрадиола, является недостаточная специфичность, особенно при низких концентрациях эстрадиола, что позволило ученым предположить, что несколько отличающиеся от эстрадиола молекулы вносили свой вклад в результат измерения как раз за счет недостаточной специфичности.

Результаты исследования подтвердили озабоченность врачей и продемонстрировали существенную вариабельность эстрадиола в сыворотке крови как мужчин, так и женщин. Среднее смещение по всем образцам для каждой пробы крови отличалось от -2,4% до +235%, при этом у трех участников среднее смещение превышало 100%. В выводах было подчеркнуто, что смещение калибровки является главной причиной общей изменчивости результатов. Стандартизация, то есть калибровка по общему стандарту с использованием панелей отдельных образцов, может снизить широко распространенную во всем мире вариабельность и повысить объективность производимых лабораторных диагностических тестов на эстрадиол. Напомним, что на основании этих результатов анализы врачи принимают решения и назначают терапию, как правило, препаратами, воздействующими на гормональный фон. Иначе говоря, от правильности произведенных анализов зависят здоровье и жизнь пациентов, и ошибок здесь быть не должно.

Кроме того, эти ошибки выливаются в значительные суммы денег, которые тратит государство на компенсацию утраченного гражданами здоровья. Например, когда развитие многих заболеваний можно было предотвратить, используя повышенный уровень эстрадиола как онкомаркер. Ведь ряд эпидемиологических исследований показал, что наличие высокого уровня эстрадиола у женщин в постменопаузе повышает риск развития рака молочной железы от 1,5 до 3 раз [28, 35, 49–51]. И таких исследований значительно больше, и не только в онкологической сфере. О том, что гиперэстрогения у мужчин также рассматривается как фактор, повышающий риски развития сердечно-сосудистых катастроф или онкологических заболеваний, мы уже упоминали ранее [42–44]. Почему же огромный опыт, который накоплен в отношении женщин, не может быть использован хотя бы как основа для более детального изучения проблемы гиперэстрогении у мужчин?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изложенных выше фактах становится очевидным, почему так мало доступной информации по поводу гиперэстрогении у мужчин, при том, что даже в отсутствие рекомендаций врачи контролируют уровень эстрогенов и используют ингибиторы ароматазы, например, в Америке. Во-первых, недостаточно статей, акцентирующих внимание специалистов и ученых на широкой распространенности гиперэстрогении у мужчин. До сих пор распространенность гиперэстрогении у мужчин оценивается по распространенности гинекомастии. Сложность заключается в том, что гинекомастия может еще не успеть развиться на фоне гиперэстрогении на период обследования, а гиперэстрогения уже может быть. То есть использование гинекомастии как ключевого клинического признака может быть недостаточным. Во-вторых, при отсутствии обозначения актуальности проблемы нет полномасштабных клинических исследований, которые бы доказали или опровергли наличие данной проблемы. В-третьих, соответственно, не может появиться рекомендаций, на которые бы могли опираться врачи в назначении обследования мужчин с андрогенным дефицитом и нарушениями состава тела. В-четвертых, нет полной уверенности в объективности определения уровня эстрадиола в лабораториях, что может способствовать получению ложнозавышенных или ложнозаниженных результатов и отсутствию эффективности лече-

ния. В-пятых, нет достоверных данных о безопасности и эффективности использования различных средств, способствующих снижению уровня эстрогенов или блокирующих их воздействие на эстрогеновые рецепторы.

Иначе говоря, при очевидности проблемы гиперэстрогении недостаточное количество публикаций, содержащих убедительную информацию, высокий уровень убедительности рекомендаций и достоверности доказательств, наличие массы противоречивой информации и сформировало позицию научного сообщества, находящегося в ожидании достоверных данных, которые могут послужить прорывом и новым шагом на пути улучшения здоровья и качества жизни мужчин.

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. Голодников И.И. — вклад по критериям 1(b), 2, 3, 4; Павлова З.Ш. — вклад по критериям 1(a) 2, 3, 4; Камалов А.А. — вклад по критериям 1(a) 2, 3, 4.

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. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение=воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? // *Медицинский вестник юга России*. — 2020. — Т. 11. — № 4. — С. 6-23. [Pavlova ZS, Golodnikov II. Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men? Medical Herald of the South of Russia. 2020;11(4):6-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4>
2. Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф., и др. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Galimov ShN, Bozhedomov VA, Galimova EF, et al. Muzhskoe besplodie. Molekulyarnye i immunologicheskie aspekty. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)].
3. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clinical Endocrinology*. 2018;89(1):11-21. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13723>
4. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
5. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1508-1516. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
6. Agarwal PK, Singh P, Chowdhury S, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):64-70. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
7. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(11):1288-1299. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
8. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы — новые возможности // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2017. — № 2. — С. 55-65. [Ametov AS, Pashkova EYu. Evolution of testosterone replacement therapy. New forms — new possibilities. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2017;(2):55-65. (In Russ.)].
9. Mitchell R, Hollis S, Rothwell C, et al. Age related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; lower serum testosterone results from decreased bioactive LH drive. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(5):501-507. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02669.x>
10. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-1836. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386>
11. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e85805. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>
12. FDA. Testosterone products: drug safety communication. FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke [Internet]. Accessed August 15, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm436280.htm>
13. Nguyen CP, Hirsch MS, Moeny D, et al. Testosterone and «Age-Related Hypogonadism» - FDA Concerns. *N Engl J Med*. 2015;373(8):689-691. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1506632>
14. EMA. PRAC review does not confirm increase in heart problem with testosterone medicines. 2014 [Internet]. Accessed August 18, 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-review-does-not-confirm-increase-heart-problems-testosterone-medicines_en.pdf
15. Snyder P, Bhasin S, Cunningham G, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *The New England journal of medicine*. 2016;374:611-624. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>
16. Роживанов Р.В., Яшина Ю.Н. Аспекты применения андрогенной заместительной терапии при лечении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом и метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 11-14. [Rozhivanov RV, Yashina YuN. Aspects of androgen replacement therapy for the treatment of hypogonadism in men with diabetes and metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2015;12(1):11-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet201511-14>

17. Haider A, Yassin A, Doros G, et al. Effects of long-term testosterone therapy on patients with «diabetes»: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:683515. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/683515>
18. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol*. 2017;72(6):1000-1011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.032>
19. Saad F, Doros G, Haider KS, et al. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6):1264-1278. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0517-7>
20. Traish A. Testosterone therapy in men with testosterone deficiency: Are we beyond the point of no return? *Investig Clin Urol*. 2016;57(6):384-400. doi: <https://doi.org/10.4111/icu.2016.57.6.384>
21. Busnelli A, Somigliana E, Vercellini P. 'Forever Young'-Testosterone replacement therapy: a blockbuster drug despite flabby evidence and broken promises. *Hum Reprod*. 2017;32(4):719-724. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex032>
22. Jia H, Sullivan CT, McCoy SC, et al. Review of health risks of low testosterone and testosterone administration. *World J Clin Cases*. 2015;3(4):338-344. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i4.338>
23. Lapauw B, Kaufman JM. Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):R167-183. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-20-0394>
24. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev VV. *Endocrinology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)].
25. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — № 5. — С. 60-71. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of hypogonadism (testosterone deficiency) in men. Project. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):60-71. (In Russ.)].
26. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, et al. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men. *J Sex Med*. 2015;12(2):389-397. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12777>
27. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(1):104-120. doi: <https://doi.org/10.3275/8061>
28. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*. 2011;105(5):709-722. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.254>
29. Chadid S, Barber JR, Rohrmann S, et al. Age-Specific Serum Total and Free Estradiol Concentrations in Healthy Men in US Nationally Representative Samples. *J Endocr Soc*. 2019;3(10):1825-1836. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00178>
30. Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):77-85. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-11-0743>
31. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, et al. Opioid induced hypogonadism. *BMJ*. 2010;341:c4462. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c4462>
32. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):221-238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.013>
33. Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(S3):14-22.
34. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(8):2430-2439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-3012>
35. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, et al. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1856-1865. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djh336>
36. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(3):419-421.
37. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2597-2605.
38. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, et al. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction update*. 2010;16(3):293-311. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp047>
39. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, et al. Increased estrogen production in obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1979;48(4):633-638. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-4-633>
40. Павлова З.Ш., Камалов А.А., Голодников И.И. Гиперэстрогения у мужчин — надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы? // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2020. — Т. 9. — № 4. — С. 47-58. [Pavlova ZSh, Kamalov AA, Golodnikov II. Male hyperestrogenism. Artificial problem or existing reality? Are aromatase inhibitors effective and safe? *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020;9(4):47-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-47-58>
41. Камалов А.А., Павлова З.Ш., Гострый А.В., и др. Метаболиты эстрогенов и их патогенетическая роль при раке предстательной железы (обзор) // *Технологии живых систем*. — 2016. — Т. 13. — № 1 — С. 5-16. [Kamalov AA, Pavlova ZSh, Gostroy AV, et al. Estrogen metabolites and their pathogenetic role in prostate cancer (review). *Tekhnologii zhivyyh sistem*. 2016;13(1):5-16. (In Russ.)].
42. Basu A, Seth S, Arora K, et al. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2015;9(1):8-10. doi: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/10508.5397>
43. Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009;301(18):1892-1901. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>
44. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447-4454. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0249>
45. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7(6):778-793. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
46. Ghanim H, Dhindsa S, Abuaysheh S, et al. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):277-283. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-17-0673>
47. Butaney M, Thirumavalavan N, Balasubramanian A, et al. Treatment of Estrogen Levels in the Management of Hypogonadism: An Anonymous Survey of ISSM Members. *Urology*. 2020;139:104-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.01.032>
48. Vesper HW, Botelho JC, Vidal ML, et al. High variability in serum estradiol measurements in men and women. *Steroids*. 2014;82:7-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.12.005>
49. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):1071-1082. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.1.01038>
50. Key TJ, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606-616. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/94.8.606>
51. Zhang X, Tworoger SS, Eliassen AH, et al. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3):883-892. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2391-z>

Рукопись получена: 04.04.2021. Одобрена к публикации: 30.11.2021. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Голодников Иван Иванович [Ivan I. Golodnikov]**; адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [2/1 building 1 Barrikadnaja str., 125993, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; SPIN-код: 3213-0916; e-mail: golodnikov@fbm.msu.ru

Павлова Зухра Шариповна, к.м.н. [Zukhra Sh. Pavlova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>; SPIN-код: 9329-7628; e-mail: zukhra73@gmail.com

Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор [Armais A. Kamalov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>; SPIN-код: 6609-5468; e-mail: priemnaya@mc.msu.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Голодников И.И., Павлова З.Ш., Камалов А.А. Тестостеронзаместительная терапия и ее связь с гиперэстрогенией и ожирением. Проблемы лабораторной диагностики гиперэстрогении // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 101-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12742>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golodnikov II, Pavlova ZS, Kamalov AA. Testosterone replacement therapy and its relationship with hyperestrogenism and obesity. Problems of laboratory diagnostics of hyperestrogenism. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):101-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12742>