

TOM 68 N°4 2022  
2022 VOL. 68 ISS. 4

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](http://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

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

# Проблемы Эндокринологии

Том 68, №4

Июль-Август

2022

## ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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 Грайвороновский пр-д, дом 4

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 23.07.2022 г.  
Подписано в печать 07.09.2022 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

**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)  
ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)  
УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)  
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)  
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)  
NEUMANN Н.Р.Н., проф. (Германия)

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

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

#### 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 2021	<b>0.6</b>
	SJR 2021	<b>0.135</b>
	SNIP 2021	<b>0.365</b>

#### EDITORIAL CONTACT

**Address:** 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,  
Russia, 117036  
**E-mail:** [probl@endojournals.ru](mailto: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** – Council of science editors  
**EASE** – European Association of Science Editors  
See journal's code of conduct:  
<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

# Problems of Endocrinology

**Vol. 68 Issue 4 July-August 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. Rumyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

#### RESPONSIBLE SECRETARY

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

#### EDITORIAL BOARD

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ	EDITORIAL
<p>Е.А. Трошина <b>УСТРАНЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЙОДА – ЗАБОТА О ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ. ЭКСКУРС В ИСТОРИЮ, НАУЧНЫЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОБЛЕМЫ В РОССИИ</b></p>	<p style="text-align: right;">Troshina E.A.</p> <p><b>ELIMINATION OF IODINE DEFICIENCY IS A CONCERN FOR THE HEALTH OF THE NATION. AN EXCURSION INTO THE HISTORY, SCIENTIFIC ASPECTS AND THE CURRENT STATE OF THE LEGAL REGULATION OF THE PROBLEM IN RUSSIA</b></p>
<b>ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b>	
<p>В.Ф. Русаков, И.Е. Щербаков, И.К. Чинчук, Т.В. Савельева, Д.В. Реброва, О.И. Логинава, Т.С. Придвизжина, Р.А. Черников, Л.М. Краснов, Ю.Н. Федотов, Е.А. Федоров, И.В. Саблин, И.В. Слепцов, Ш.Ш. Шихмагомедов, Е.А. Згода <b>ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ АДРЕНКОРТИКАЛЬНЫМ РАКОМ</b></p>	<p>Rusakov V.F., Shcherbakov I.E., Chinchuk I.K., Savelyeva T.V., Rebrova D.V., Loginova O.I., Pridvzhkina T.S., Chernikov R.A., Krasnov L.M., Fedotov J.N., Fedorov E.A., Sablin I.V., Sleptsov I.V., Shihmagomedov S.S., Zgoda E.A.</p> <p><b>DIAGNOSTIC VALUE OF CT IN EXAMINATION OF PATIENTS WITH ADRENAL CANCER</b></p>
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b>	
<p>А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, В.А. Ененко, Е.Е. Литвинова, Н.Г. Мокрышева <b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРИПАРАТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ</b></p>	<p>Eremkina A.K., Gorbacheva A.M., Enenko V.A., Litvinova E.E., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>EXPERIENCE IN USING TERIPARATIDE FOR THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE HYOPARATHYROIDISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS</b></p>
<p>Л.И. Астафьева, И.Н. Бадмаева, Ю.Г. Сиднева, И.С. Ключкова, Д.В. Фомичев, И.В. Чернов, П.Л. Калинин <b>АДИПСИЧЕСКИЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПОСЛЕ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОГО УДАЛЕНИЯ СТЕБЕЛЬНО-ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ КРАНИОФАРИНГИОМЫ</b></p>	<p>Astafyeva L.I., Badmaeva I.N., Sidneva Y.G., Klochkova I.S., Fomichev D.V., Chernov I.V., Kalinin P.L.</p> <p><b>ADIPSIC DIABETES INSIPIDUS AFTER TRANSSPHENOIDAL SURGERY FOR SUPRASELLAR INTRAVENTRICULAR</b></p>
<p>Ю.А. Уханова, И.А. Иловайская, С.А. Терпигорев <b>ПАНИПОПИТУИТАРИЗМ КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО САРКОИДОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b></p>	<p>Ukhanova Y.A., Ilovayskaya I.A., Terpigorev S.A.</p> <p><b>PANHYPOPITUITARISM AS THE FIRST MANIFESTATION OF SARCOIDOSIS: CASE REPORT</b></p>
<p>А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, Е.А. Абойшева, Е.В. Карасева, М.И. Фадеева, И.С. Маганева, Е.В. Ковалева, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибики, Н.Г. Мокрышева <b>ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРОБЫ С ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА</b></p>	<p>Eremkina A.K., Elfimova A.R., Aboisheva E.A., Karaseva E.V., Fadeeva M.I., Maganeva I.S., Kovaleva E.V., Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>THE SHORT TEST WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN PRIMARY NORMOCALCEMIC AND SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM FOR INPATIENT TREATMENT</b></p>
<b>НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА</b>	
<p>А.В. Мартюшев-Поклад, Д.С. Янкевич, М.В. Петрова, Н.Г. Савицкая <b>ДВЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ВОЗРАСТЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b></p>	<p>Martyushev-Poklad A.V., Yankevich D.S., Petrova M.V., Savitskaya N.G.</p> <p><b>TWO MODELS OF INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT AND THE STRATEGY TO COMBAT AGE-RELATED DISEASES: LITERATURE REVIEW</b></p>
<p>О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин <b>ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА</b></p>	<p>Poteryaeva O.N., Usynin I.F.</p> <p><b>DYSFUNCTIONAL HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS IN DIABETES MELLITUS</b></p>
<b>БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ</b>	
<p>М.А. Берковская, О.Ю. Гурова, И.А. Хайкина, В.В. Фадеев <b>ПИТАНИЕ, ОГРАНИЧЕННОЕ ПО ВРЕМЕНИ, КАК НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ</b></p>	<p>Berkovskaya M.A., Gurova O.Y., Khaykina I.A., Fadeev V.V.</p> <p><b>TIME-RESTRICTED EATING AS A NOVEL STRATEGY FOR TREATMENT OF OBESITY AND IT'S COMORBID CONDITIONS</b></p>
<b>ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b>	
<p>М.А. Тюльпаков, О.Б. Безлепкина, Е.В. Нагаева, В.Н. Азизян, А.М. Лапшина <b>БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО–КУШИНГА У РЕБЕНКА С НЕТИПИЧНЫМ ДЕБЮТОМ БОЛЕЗНИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С КРАТКИМ ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ</b></p>	<p>Tiulpakov M.A., Bezlepkin O.B., Nagaeva E.V., Azizian V.N., Lapshina A.M.</p> <p><b>A CLINICAL CASE AND BRIEF LITERATURE REVIEW OF ICENKO–CUSHING'S DISEASE IN A PEDIATRIC PATIENT WITH ATYPICAL ONSET OF THE DISEASE</b></p>
<p>Ю.В. Касьянова, О.В. Васюкова, П.Л. Окорочков, З.Т. Зураева, О.Б. Безлепкина <b>МИОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ АЭРОБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ</b></p>	<p>Kasyanova Y.V., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Zuraeva Z.T., Bezlepkin O.B.</p> <p><b>MYOKINES IN OBESE ADOLESCENTS WITH AEROBIC EXERCISE</b></p>
<b>РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b>	
<p>Р.В. Роживанов, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, Н.Г. Мокрышева <b>АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС МУЖЧИН НА ФОНЕ COVID-19</b></p>	<p>Rozhivanov R.V., Melnichenko G.A., Andreeva E.N., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>ANDROGENIC STATUS IN MEN DURING COVID-19</b></p>

## УСТРАНЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЙОДА – ЗАБОТА О ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ. ЭКСКУРС В ИСТОРИЮ, НАУЧНЫЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОБЛЕМЫ В РОССИИ



© Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В статье представлены актуальные данные о распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), связанных с дефицитом йода, в России, сделаны акценты на особенностях коморбидности йододефицитных и аутоиммунных патологий ЩЖ, методах оценки йодной обеспеченности населения. Приводятся сведения об изучении и профилактике йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в СССР, Российской Федерации. Подробно иллюстрируется история законодательных инициатив, направленных на устранение дефицита йода в питании и предотвращение ЙДЗ. Предлагаются пути решения проблемы йододефицита на современном этапе как на федеральном, так и на региональном уровнях.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* щитовидная железа; йод; Российская Федерация; профилактика.

### ELIMINATION OF IODINE DEFICIENCY IS A CONCERN FOR THE HEALTH OF THE NATION. AN EXCURSION INTO THE HISTORY, SCIENTIFIC ASPECTS AND THE CURRENT STATE OF THE LEGAL REGULATION OF THE PROBLEM IN RUSSIA

© Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The article presents current data on the prevalence of thyroid diseases associated with iodine deficiency in Russia, focuses on the features of the comorbidity of iodine deficiency and autoimmune thyroid pathologies, methods for assessing the iodine supply of the population. Information about the study and prevention of iodine deficiency diseases (IDD) in the USSR and the Russian Federation is given. The history of legislative initiatives aimed at eliminating dietary iodine deficiency and preventing IDD is illustrated in detail. The ways of solving the problem of iodine deficiency at the present stage, both at the federal and regional levels, are proposed.

*KEYWORDS:* thyroid gland; iodine; Russian Federation; prevention.

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) — это все нарушения здоровья, развитие которых связано с хроническим дефицитом йода в питании и полностью предотвратимые при его устранении. По данным ВОЗ, заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринных нарушений занимают второе место после сахарного диабета, причем до 80% из них вызваны хроническим дефицитом йода в питании [1]. Данные многих исследований убедительно свидетельствуют в пользу высокой распространенности коморбидности йододефицитных и аутоиммунных заболеваний ЩЖ у лиц, проживающих в условиях некомпенсированного дефицита йода, при этом многие фундаментальные механизмы их патогенетических взаимовлияний нуждаются в изучении в первую очередь для научного обоснования, создания и внедрения новых диагностических технологий, в т.ч. с использованием возможностей искусственного интеллекта и самообучающихся нейросетей. Сегодня доказано, что аутоиммунные и ЙДЗ ЩЖ являются мультифакторными патологиями, не исключено, что генетическая предрасположенность к их развитию и взаимосочетанию представлена определенным полиморфизмом генов регуляции иммунного ответа, однако

главным триггерным фактором, приводящим к манифестации заболеваний ЩЖ, служат факторы окружающей среды, наиболее изученным из которых является хронический дефицит йода в питании [2, 3].

Результаты масштабных исследований, проведенных за последние 20 лет в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поручению Минздрава России, убедительно доказали, что потребление йода россиянами составляет не более 80 мкг в сутки, что в 2–3 раза меньше рекомендованной нормы 150–250 мкг в сутки [4]. Официальная статистика заболеваемости отмечает не только лидирующие позиции заболеваний ЩЖ в структуре всей эндокринной патологии (27,6%, Росстат, 2020 г.), ведущее место суммарной доли зоба и синдрома врожденной йодной недостаточности среди всей патологии ЩЖ, но и динамику роста заболеваемости патологиями ЩЖ с увеличением вдвое за последние 10 лет [5]. Очевидно, что это связано с хроническим дефицитом йода в питании. Причем данные исследований показали, что фактическая распространенность зоба в 10 раз превышает регистрируемую, а наиболее уязвимыми в плане развития угрожающих последствий йодного дефицита являются беременные, кормящие женщины и дети [6, 7]. ЙДЗ ассоциированы

и с весомыми финансовыми затратами на проведение диагностических и лечебных мероприятий, хирургических вмешательств, терапии радиоактивным йодом, реабилитации, постоянного динамического наблюдения, биологического эпидемиологического мониторинга.

Нужно подчеркнуть, что большая часть йода, поступающего с пищей, выводится почками, именно поэтому экскреция йода с мочой служит хорошим маркером потребления йода. В течение суток уровень йода в моче может варьировать у одного и того же человека. Определение экскреции йода с мочой используют для популяционных исследований и оценки обеспеченности йодом региона. Популяционные исследования этого показателя у населения сглаживают его вариативность. В связи с широким разбросом индивидуальных показателей итоги эпидемиологических исследований рекомендуется оценивать не по среднему арифметическому, а по медиане. В настоящее время медиану уровня йода в моче рассматривают как основной эпидемиологический признак, характеризующий йодную обеспеченность того или иного региона. Этот показатель быстро реагирует на изменения в потреблении йода и потому имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для контроля эффективности профилактических мер по предотвращению йододефицитных заболеваний [8].

Важно отметить, что ВОЗ еще в 1994 г. включила уровень неонатального тиреотропного гормона выше 5 мМЕ/л в индикаторы оценки степени тяжести йодного дефицита [9], однако до сих пор не совсем понятно, каким образом рассчитывались точки отсечения показателя неонатальной гипертиреотропиемии как индикатора тяжести дефицита йода. При этом бесспорно, что частота неонатальной гипертиреотропиемии в качестве, например, индикатора мониторинга эффективности профилактических программ может иметь ряд преимуществ, поскольку скрининг на врожденный гипотиреоз охватывает всех новорожденных, а анализ результатов не требует дополнительного финансирования. В России исследовательская работа, направленная на уточнение этого важного вопроса, проводится учеными под руководством профессора Л.А. Суплютовой, и ее результаты будут опубликованы в ближайшем будущем.

Не лишним будет сделать акцент и на том факте, что «полиморфизм» методик и биосред для определения уровня йода, предлагаемый сегодня коммерческими лабораториями, нередко вводит в заблуждение как пациентов, так врачей, а получаемые результаты невозможно интерпретировать с точки зрения доказательности. Не вдаваясь в подробности оценки присутствующих на «лабораторном рынке» подходов к оценке «содержания йода», подчеркнем, что аналитическое определение йода до сегодняшнего дня, несмотря на наличие многих методов, остается весьма сложным и трудоемким. Это связано с его летучестью, возможностью вступать в окислительно-восстановительные реакции с компонентами анализируемого вещества, поливалентностью и в ряде случаев с малой концентрацией [10]. Именно поэтому определение йода в волосах, ногтях, слюне и т.д. не имеет доказательной базы.

Медианная концентрация йода в моче позволяет судить о йодной обеспеченности в ходе эпидемиоло-

гических исследований. Низкий уровень йодной обеспеченности неизбежно приводит к развитию ЙДЗ, в т.ч. тиреопатий и поражений мозга различной степени выраженности. Сегодня очевидно, что какой бы гениальной наследственной информацией, полученной от родителей, не обладал ребенок, при недостатке гормонов ЩЖ в условиях дефицита йода она не будет реализована — произойдет необратимое нарушение психического развития. Особенно важное значение имеет достаточный уровень гормонов ЩЖ для формирования нервной системы человека в эмбриональном периоде, следовательно, будущий интеллект ребенка напрямую зависит от йодной обеспеченности матери во время беременности.

К ЙДЗ ЩЖ относятся диффузный нетоксический зоб, узловой и многоузловой коллоидный нетоксический и токсический зоб (с развитием функциональной автономии и тиреотоксикозом), гипотиреоз (в случае тяжелого дефицита йода) [11, 12]. Для всех возрастных групп населения в условиях дефицита йода на порядок возрастает риск развития патологии ЩЖ, в т.ч. с формированием узловых образований, нарушениями ее функции, формируя опасность усугубления сердечно-сосудистых патологий у людей старших возрастных групп. В пожилом возрасте последствия длительного (пожизненного) дефицита йода лежат в основе прямых рисков сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь нарушенного ритма сердца [13–15].

В России наблюдается тенденция к росту заболеваемости узловым и многоузловым зобом у лиц старше 50 лет. За последние пять лет, по данным Росстата, обращает на себя внимание рост узловых форм зоба у пожилых людей с 70,5 до 103,6 случая на 100 тысяч населения. Средняя заболеваемость в этой группе была 88,5 на 100 000 населения, средний ежегодный прирост заболеваемости составил 4%. Также наибольшая заболеваемость тиреотоксикозом установлена у лиц старше 60 лет. Число новых случаев увеличилось с 8,5 до 15,7 на 100 000 населения, ежегодный прирост заболеваемости составил 3,4%. За последние 10 лет отмечен рост распространенности и аутоиммунных патологий ЩЖ (АИЗ ЩЖ), и ассоциированных с ними дисфункций: тиреоидита (медиана ежегодного прироста распространенности — 15,9 случая на 100 000 человек); гипотиреоза (медиана ежегодного прироста распространенности — 24,9 случая на 100 000 человек); тиреотоксикоза (медиана ежегодного прироста распространенности — 3,1 случая на 100 000 человек) [5].

Почему эти тенденции очень опасны? Наиболее важным органом-мишенью при функциональных нарушениях ЩЖ является сердце. Тиреотоксикоз может приводить к тахикардии, наджелудочковым аритмиям, ухудшению течения стенокардии, застойной сердечной недостаточности, а также обострению ранее существовавших заболеваний сердечно-сосудистой системы [16]. У больных тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбозов, и в некоторых случаях такие больные впервые поступают в клинику с явлениями инсульта и других эмболических осложнений. Кроме того, при тиреотоксикозе отмечается склонность к гиперкоагуляции.

Многoletний опыт использования йодированной соли в регионах с йодной недостаточностью убедительно показал, что длительная профилактика в конце

концов снижает частоту тиреотоксикоза в популяции прежде всего за счет устранения факторов, приводящих к формированию многоузловых токсических зобов. Сегодня накапливаются данные и о том, что восполнение дефицита йода влияет на развитие АИЗ ЩЖ. Так, показано, что йод влияет на активность НАДФ-оксидазы, подавляя ее активность, оказывая влияние не только на циклический аденозинмонофосфат, но и на более дистальные цепи. При этом йод не снижает экспрессию мРНК DUOX2 (изоформа двойной оксидазы, принадлежащей к семейству НАДФ-оксидаз (NOX), которая экспрессируется без стимулирующего влияния тиреотропного гормона, но уменьшает образование высокогликозилированной (активной формы) фермента). Не исключено, что этот эффект защищает клетки ЩЖ от окислительного стресса в результате избыточной экспрессии и гиперактивности  $H_2O_2$  генерирующей системы [17].

Таким образом, профилактика дефицита йода — это, по сути, профилактика практически всей патологии ЩЖ и ее осложнений. Важно, что ЙДЗ можно полностью предотвратить. Понимание этого формировалось на основе многих и многих исследований и наблюдений. Так, изучение эндемического зоба в России началось в конце XIX в., когда во многих губерниях тогдашней России были описаны многочисленные случаи эндемического зоба (ЭЗ). Самые ранние исследования ЭЗ в России проведены Николаем Кашиным в Восточной Сибири и Николаем Лежневым в Пермской губернии. Первая книга об ЭЗ была написана именно Лежневым, в ней он констатировал: «Зоб имеет важное национальное значение, а борьба с ним является жизненно необходимой». Эти слова актуальны и по сей день.

В СССР стартом системной работы по изучению и профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода, можно назвать приказ №382 1929 г. Народного комиссара здравоохранения Н.А. Семашко, выпущенный во исполнение постановления Совета Народных комиссаров РСФСР от 4 января 1929 г. о проведении работы по обследованию и изучению эндемии зоба в Марийской автономной области (к этому времени были получены первые данные о высокой распространенности зоба на территории области). На тот момент стало понятным, что работа по профилактике зоба должна вестись совместно специалистами эндокринологами и санитарными врачами. Первые экспедиции в регионы объединяли представителей двух служб — эндокринологической и санитарно-гигиенической. 1929 г. можно считать началом планомерной работы по изучению ЙДЗ и организации их профилактики.

Нужно отметить, что все инициированные в то время меры имели исключительно важное значение, а именно: в СССР была обозначена проблема дефицита йода и заболеваний, вызванных этим дефицитом (прежде всего — заболеваний ЩЖ, кретинизма, репродуктивных потерь); принят ряд организационных решений, направленных на устранение дефицита йода и профилактику ЙДЗ; было положено начало созданию сети противозобных центров, стартовали научные исследования, посвященные различным аспектам этиологии и патогенеза зоба; шло активное накопление знаний о проблеме в целом, велись обследования населения в проблемных регионах страны, закладывались основы массовой и индивиду-

альной йодной профилактики. Все вышеизложенное стало основой для принятия дальнейших важнейших решений, направленных на йодную профилактику в СССР. Еще одними важными моментами, которые были обозначены в начале прошлого века, стали обоснование необходимости и начало внедрения индивидуальной йодной профилактики, прежде всего у беременных женщин и детей.

Первые научные исследования ЭЗ в СССР того времени, безусловно, связаны с именем О.В. Николаева — выдающегося хирурга-эндокринолога и специалиста по профилактике ЭЗ. В одной из своих первых публикаций «Этиология эндемического зоба», вышедшей в 1932 г., он определил важность проблемы ЭЗ и предложил обеспечение йодированной солью населения, проживающего на подверженных этому заболеванию территориях, назвав йодированную соль «полноценной солью», содержащей жизненно важный микроэлемент — йод.

Работы О.В. Николаева и его коллег, важнейшие данные, полученные при обследовании населения различных регионов СССР, и стали основанием для издания в 1956 г. приказа № 37-М Министерства здравоохранения СССР «Об улучшении работы по борьбе с эндемическим зобом». Этот приказ определил стратегию профилактики ЭЗ в стране, ориентированную на использование йодированной соли в питании, мониторинг состояния здоровья населения специалистами противозобных диспансеров. Более того, в 1960-е гг. в СССР было проведено геохимическое обследование всей территории страны и создана карт «биогеохимических провинций» с низким содержанием йода в почве и воде. В этих районах был установлен более жесткий контроль над обеспечением населения йодированной солью, а в период между 1965 и 1969 гг. в СССР было проведено два всесоюзных обследования распространенности ЭЗ. Эти обследования проводились в основном специальными экспедиционными группами, состоящими из медицинских работников противозобных диспансеров. К этому времени в стране было создано 63 таких диспансера, они располагались во всех «эндемичных по зобу» регионах.

В результате масштабных исследований было установлено, что распространенность ЭЗ существенно снизилась, что было связано с совершенствованием системы профилактики ЭЗ, в первую очередь увеличением производства и поставок йодированной соли. В результате в начале 1970-х гг. было официально объявлено о практически полном устранении ЭЗ в СССР. В то же время мониторинг ЭЗ как на всесоюзном, так и на региональном уровне стал постепенно ослабевать, общегосударственный контроль над ситуацией был в значительной мере утрачен, а заболеваемость ЭЗ более не отслеживалась [18].

Контрольно-эпидемиологические исследования ЙДЗ и анализ их результатов в России были инициированы Министерством здравоохранения России лишь в 1999 г., после выхода соответствующего Постановления Правительства Российской Федерации, подписанного В.В. Путиным, проводились и проводятся по поручению Министерства здравоохранения под руководством главного внештатного специалиста эндокринолога России, директора, а ныне президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России академика И.И. Дедова, и позволили создать за последние 20 лет карту йодной обеспеченности населения страны, а также научно обосновать необходимость

законодательного закрепления системной йодной профилактики йодированной солью. За этот период вышла и целая серия постановлений Главного государственного санитарного врача, направленных на усиление профилактики дефицита йода в питании россиян.

Было обследовано более 100 000 человек в различных регионах России, подтвержден факт йодного дефицита на всей территории страны. Выделены группы высокого риска развития ЙДЗ — беременные, кормящие женщины и дети. Доказано, что модель «добровольного» использования йодирования соли не дала ожидаемых результатов в плане удовлетворения оптимальной потребности населения в йоде и снижения заболеваемости, в т.ч. в группах риска. Установлено, что в Российской Федерации йодированную соль в питании употребляет менее 30% населения, несмотря на то, что повсеместное использование йодированной соли является наиболее простым, эффективным и безопасным способом коррекции йодного дефицита. Аналитические результаты исследований и комплексная оценка данных Росстата регулярно публикуются и представляются в Минздрав России [4, 19].

Принимая во внимание все вышеизложенное, очевидно, что вопрос ликвидации йододефицита должен рассматриваться в контексте государственных инициатив, направленных на создание условий для ведения здорового образа жизни в любом возрасте. Для успешного решения вопроса профилактики ЙДЗ необходим соответствующий федеральный закон (ФЗ). Проект такого ФЗ и был разработан Минздравом России. Почему же до сих пор проект не стал законом? Тем более что в основе государственных стратегий многих стран мирового сообщества, направленных на ликвидацию ЙДЗ, лежит именно принятие закона, предусматривающего использование йодированной соли в качестве средства массовой (популяционной) йодной профилактики. Беспрецедентный опыт стран, устойчиво устранивших дефицит йода, убедительно свидетельствует, что использование йодированной соли для популяционной профилактики ЙДЗ является универсальным, безопасным, эффективным и экономически обоснованным. При этом важно отметить, что:

- медицинских противопоказаний к употреблению йодированной соли не существует;
- йодирование соли не влияет на вкус или запах соли, а также продуктов, содержащих йодированную соль, и, следовательно, позволяет сохранить потребительские свойства блюд, соответствуя высоким требованиям потребителей;
- использование соли, йодированной йодатом калия, способствует улучшению качества хлеба и выпечки, предупреждению развития картофельной болезни и плесневения, повышению санитарно-микробиологической безопасности хлебобулочных изделий;
- научные исследования не выявили специфических разновидностей вкуса соли. При этом в случае необходимости возможно обогащение производителем любых сортов соли йодатом калия;
- нет подтверждений того, что йодирование соли негативно влияет на вкус других продуктов. Более того, всеобщее йодирование соли действует в странах, славящихся своей кухней, как, например, Австрия, Индия, Литва, Китай, Словения, Таиланд, Турция, практически все страны СНГ (см. справку) и др.

Действительно, использование популяционной йодной профилактики при помощи йодирования соли позволило странам, ранее входившим в состав СССР, достичь успеха в укреплении здоровья своих граждан, полностью ликвидировав йодный дефицит или существенно снизив его тяжесть. Тем не менее на сегодняшний день лишь Россия и Украина не имеют законодательного регулирования профилактики дефицита йода [20, 21]. Так почему же законопроект до сих пор не стал законом в России?

#### *Справка: Законодательное регулирование профилактики ЙДЗ*

1. *Казахстан — Закон «О предупреждении йододефицитных заболеваний» — принят в 2003 г. Предусматривает всеобщее йодирование соли.*
2. *Узбекистан — Закон «О профилактике йододефицитных заболеваний» — принят в 2007 г. Предусматривает всеобщее йодирование соли.*
3. *Кыргызская Республика — Технический регламент (имеет силу закона) «О безопасности йодированной соли» — принят в 2012 г. Предусматривает всеобщее йодирование соли.*
4. *Таджикистан — Закон «О йодировании соли» — принят в 2002 г. Предусматривает всеобщее йодирование соли.*
5. *Азербайджан — Закон «О йодировании соли» — принят в 2003 г. Предусматривает всеобщее йодирование соли.*
6. *Туркменистан — Указы Президента «О йодировании соли» — 1996 г., «О бесплатном предоставлении населению Туркменистана поваренной йодированной соли» — 1994 г. Предусматривают всеобщее йодирование соли.*
7. *Армения — Постановление Правительства «Об обязательном йодировании соли» — 2004 г. Предусматривает всеобщее йодирование соли.*
8. *Беларусь — Постановление Совета министров «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода» — 2001 г. И дополнения в закон «О качестве и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека» (статья по требованиям к йодированной соли) — 2008 г. Предусматривает обязательное использование только йодированной соли в пищевой промышленности.*
9. *Грузия — Указ президента «О предупреждении заболеваний, вызванных дефицитом йода» — 2004 г. Предусматривает всеобщее йодирование соли.*
10. *Литва — Закон «О йодировании соли», 2003 г. Предусматривает йодирование соли с сохранением доли нейодированной соли в розничной торговле.*
11. *Украина — нет законодательного регулирования.*
12. *Россия — нет законодательного регулирования.*

Как уже сказано выше, в России на протяжении последних 20 лет предпринимаются попытки осуществления законодательного регулирования йодной профилактики. Ряд законопроектов разрабатывался Минздравом России, однако на этапах оценки регулирующего воздействия (ОРВ) не находил поддержки.

Как же развивались события? В принятой в начале 1990-х гг. исторической резолюции Всемирной Ассамблеи Здравоохранения (ВОЗ) нашла отражение чрезвычайно высокая медико-социальная значимость

недостаточности йода в питании населения земного шара. Озабоченность медиков вопросами обеспечения человека достаточным количеством йода на протяжении всей жизни вызвана тем, что йод относится к тем микроэлементам, которые не обладают способностью накапливаться в организме и потому должны постоянно пополняться с пищей.

В 1990 г. на Всемирной встрече на высшем уровне Россия подписала Конвенцию о правах ребенка, взяла на себя обязательство устранить ЙДЗ. В 1999 г. Правительством РФ принято Постановление N1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода», однако всеобщего йодирования соли в нем не предусматривалось. Спустя 6 лет, на Сессии Генеральной Ассамблеи ООН, Комитет по правам ребенка рассмотрел отчеты стран по выполнению обязательств Конвенции, выразил обеспокоенность по поводу расстройств, связанных с сохраняющейся недостаточностью йода в России, и призвал принять закон о повсеместном йодировании соли. За период 1990-2022 гг. в 126 из 130 стран мира, где существовал дефицит йода, принято законодательство по йодированию соли.

Работа над законом о профилактике ЙДЗ инициирована Минздравом России с 2003 г. Однако на протяжении многих лет его принятие стойко блокируется ведомствами экономического блока. Считаем правильным привести ниже «историю законопроекта» и причины его непринятия:

- 2003 г. Законопроект N381131-3 «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» депутатами ГД РФ третьего созыва В.М. Зубовым и А.Д. Жуковым. Правительство РФ законопроект в представленной редакции не поддержало (официальный отзыв Правительства РФ от 24 ноября 2004 г, подписан А.Д. Жуковым). Парадокс заключался в том, что разработчик законопроекта, став на момент подготовки отзыва на него вице-премьером Правительства РФ, не поддержал свой же законопроект...
- 2005 г. Законопроект N121612-4 «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода», внесен депутатами ГД РФ четвертого созыва Т.В. Яковлевой, В.М. Зубовым, О.Г. Борзовой, Б.А. Казаковым, М.Р. Рокицким, С.И. Колесниковым, А.М. Чухраевым, Б.Г. Кибиревым, С.А. Афендуловым, П.Б. Шелищем, А.Н. Хайруллиним. На законопроект получены отзывы из 57 субъектов РФ, 53 поддержали законопроект. Правительство РФ законопроект не поддержало (официальный отзыв Правительства РФ от 28 апреля 2005 г, «нарушение свободы выбора потребителя»).
- 2006 г. — Законопроект N121612-4 «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» (новая редакция законопроекта подготовлена с учетом всех замечаний Правительства РФ).
- 2011 г. — законопроект снят с рассмотрения (причина — «узость предмета законодательного регулирования»)
- 2013 г. — Законопроект N410102-6 «О йодировании соли в Российской Федерации» (внесен депутатами ГД РФ Н.Ф. Герасименко, С.Б. Дорофеевым, С.Ш. Мурзабаевой, О.Г. Борзовой, Е.Ю. Ушаковым, Р.Х. Натхо), в 2014 г. отозван самими авторами вследствие принятия решения о необходимости внесения дополнения в ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

- 2014 г. Внесено дополнение N604924-6 в Федеральный закон N52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» — дополнить статью «Обогащение пищевых продуктов» (внесено депутатами ГД РФ Н.Ф. Герасименко, С.Б. Дорофеевым, С.Ш. Мурзабаевой, О.Г. Борзовой и другими) — получен отрицательный отзыв Правительства.

В 2016 г. Минздравом вновь был подготовлен проект соответствующего ФЗ по йодированию соли, он претерпел коррекцию в связи с неприятием идей всеобщего йодирования соли и стал более лояльным, а именно предполагалось, что «Пищевая поваренная соль выварочная, каменная, садовая и самосадочная сортов “Экстра” и высший, помолов № 0 и № 1, производимая на территории Российской Федерации и импортируемая в Российскую Федерацию, должна быть обогащена йодатом калия», «Пищевая поваренная соль, используемая при промышленном изготовлении пищевых продуктов и при приготовлении пищевых продуктов в организациях общественного питания, должна быть обогащена йодатом калия в концентрациях, устанавливаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти». Данный проект ФЗ опять не прошел согласования с такими министерствами, как Минпромторг, Минэкономразвития, Минсельхоз и ФАС. В результате была подготовлена «усеченная» версия законопроекта, согласно которому йодированной должна быть только соль, используемая для досаливания (в солонке) в организациях общественного питания, а также в хлебе, используемом при организации общественного питания. Эта версия законопроекта смогла бы защитить здоровье лишь незначительной части граждан, однако и она получила негативные отзывы ведомств экономического блока.

Самый последний проект ФЗ «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода» был разработан Министерством здравоохранения России во исполнение пункта 50 плана мероприятий по реализации Стратегии повышения качества пищевой продукции в РФ до 2030 г., утвержденной распоряжением Правительства РФ от 19 апреля 2017 г. № 738-р, подпункта «а» пункта 1 перечня поручений Президента РФ В.В. Путина от 3 июля 2018 г. № Пр-1136, поручения Заместителя председателя Правительства РФ Т.А. Голиковой от 15 июня 2018 г. № ТТ-П12-3408.

17 апреля 2020 г. Минздравом России проект федерального закона представлен в Правительство Российской Федерации [22].

Проект федерального закона согласован Минобрнауки России, Минпромторгом России, Роспотребнадзором, Министерством просвещения Российской Федерации, Министерством культуры Российской Федерации, Министерством обороны Российской Федерации, Федеральной службой исполнения наказаний. С Минэкономразвития России и Минсельхозом России оформлены таблицы разногласий.

В Институт законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве Российской Федерации, который концептуально поддержал законопроект, но имел ряд замечаний, была направлена таблица с позицией Минздрава России по представленным замечаниям.

Проект федерального закона одобрен 25 мая 2020 г. на заочном заседании рабочей группы в полном составе по реализации механизма «регуляторной гильотины» в сфере здравоохранения при подкомиссии по совершенствованию контрольно-надзорных и разрешительных функций федеральных органов исполнительной власти при Правительственной комиссии по проведению административной реформы. Получено заключение Минюста России на проект федерального закона. На проект федерального закона получены положительные заключения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Кроме того, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» представлены данные по особенностям использования йодированной соли. По итогам обсуждения проекта федерального закона на площадке Аналитического центра при Правительстве РФ в рамках совместных заседаний членов рабочих групп от экспертного и делового сообщества по реализации механизма «регуляторной гильотины» в сфере здравоохранения, санитарно-эпидемиологического благополучия, оценки соответствия (технического регулирования) проект федерального закона доработан, а именно проведены следующие мероприятия.

1. Расширен перечень мероприятий по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода, включающий:
  - установление требований к размещению йодированной пищевой соли в торговом зале или ином месте ее продажи;
  - обогащение пищевых продуктов йодом;
  - использование йодированной пищевой соли при приготовлении пищевых продуктов и для досаливания;
  - установление требований к йодированной пищевой соли;
  - информирования населения о заболеваниях, вызванных дефицитом йода, а также существующих способах их профилактики.
2. Обязательное йодирование соли предусмотрено в социально значимых организациях (учреждениях).
  - В организациях, осуществляющих образовательную деятельность, медицинских организациях, организациях социального обслуживания, организациях системы исполнения наказаний и воинских частях при приготовлении пищевых продуктов и для досаливания должна использоваться йодированная пищевая соль.
  - В остальных организациях применение йодированной пищевой соли при приготовлении пищевых продуктов и для досаливания осуществляется по решению собственника данной организации.

Законопроект был поддержан многими федеральными органами исполнительной власти, но при рассмотрении с точки зрения оценки регулирующего воздействия (ОРВ) Минэкономразвития вновь не получил поддержки. Основная аргументация при ОРВ — законопроект «содержит положения, вводящие избыточные обязанности, запреты и ограничения для физических и юридических лиц в сфере предпринимательской и иной экономической деятельности или способствующие их введению» (№ 10890-АХ/Д26и от 09.04.2021, Минэкономразвития, «Заключение об ОРВ на проект ФЗ “О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода”»). Масса нега-

тивных неофициальных отзывов на проект ФЗ поступила со стороны производителей пищевых и биологически-активных добавок с йодом. Минздрав после доработки (формирование ответов на замечания, составление таблицы разногласий) вновь, согласно процедуре, направил законопроект в Минэкономразвития на отзыв (оценка регулирующего воздействия).

Складывается впечатление, что, несмотря на высокую распространенность и заболеваемость ЙДЗ, на успешный опыт стран мирового сообщества по популяционной профилактике с использованием йодированной соли, «угроза бизнесу» в России, где люди продолжают испытывать хронический дефицит йода с развитием всего спектра патологий, представляется более серьезной, чем угроза здоровью. Нельзя не сказать о важности принимаемых мер, направленных на профилактику ЙДЗ со стороны Роспотребнадзора. Так, изменения, внесенные в СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения», позволили обеспечить обязательное использование йодированной соли в организованном питании детей. Казалось бы, логично, что объединение усилий двух ключевых ведомств, ответственных за здоровье граждан страны, Минздрава и Роспотребнадзора, в доработке и продвижении законопроекта «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода», было бы исключительно важным. Тем не менее в 2022 г. Роспотребнадзор разработал новый проект ФЗ «О проведении эксперимента в 2022–2023 гг. в отдельных субъектах РФ (йододефицитных регионах) по внедрению в производство обогащенных йодом пищевых продуктов и использованию их в медицинских, дошкольных, образовательных, санаторно-курортных и иных организациях, а также в оптовой и розничной торговой сети», предусматривающий (в его первой редакции) использование разнообразных пищевых добавок с йодом в качестве средств популяционной профилактики [22].

Сформировано и официально представлено компетентное консолидированное критическое мнение ученых и врачей, входящих в Российскую ассоциацию эндокринологов, по этому проекту ФЗ с указанием, что ни в одной стране мира ни БАДы, ни пищевые добавки с йодом не используются в качестве средств популяционной йодной профилактики вследствие отсутствия доказательств их безопасности и дороговизны.

Нужно отметить, что из 14 субъектов, отнесенных к экспериментальным, 12 не поддержали предложение войти в эксперимент. В результате проект ФЗ претерпел некоторые изменения и изменилось его название. В последней редакции проект ФЗ называется «О проведении эксперимента в 2022–2023 гг. в отдельных субъектах Российской Федерации (йододефицитных регионах) по внедрению в производство обогащенных йодом пищевых продуктов (прежде всего соли) и использованию их в организациях общественного питания, медицинских, образовательных и иных организациях» [22]. В качестве пилотных регионов выбраны «йододефицитные регионы» — Новосибирская и Архангельская области, давшие согласие на участие в эксперименте. В проекте ФЗ указано, что Новосибирская область — территория с «выраженной проблемой йододефицита», Архангельская область — «испытывает существенный дефицит йода». Помимо того, что в оценке тяжести дефицита йода

нет дефиниций «выраженный» и «существенный», следует отметить, что эпидемиологические исследования, подтверждающие наличие йодного дефицита и определившие его тяжесть, были проведены в данных регионах очень давно либо не проводились (Архангельская область — 2000 г., Новосибирская область — не проводились). Это имеет принципиальное значение, поскольку без актуальных первичных данных о тяжести йодного дефицита и фактической распространенности ЙДЗ невозможно будет делать выводы об эффективности предполагаемых законопроектом мероприятий.

Недоумение вызывает и утверждение, включенное в проект ФЗ: «Пищевая поваренная соль, обогащенная йодом, не должна являться единственным выходом из сложившейся ситуации, в том числе на фоне рекомендаций о необходимости общего сокращения потребления соли, особенно для лиц с патологией сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, ожирением и избыточной массой тела». Со всей ответственностью констатируем, что снижение потребления соли в рационе и ее обогащение соединениями йода не противоречат и не мешают друг другу.

Исключительно важно в стремлении устранить дефицит йода в питании россиян всем министерствам и ведомствам действовать согласованно и конструктивно, основываясь на доказанные опытом всего мирового сообщества способы решения проблемы. Оценивая масштаб угрозы некомпенсированного дефицита йода для здоровья и интеллекта нынешних и будущих поколений, очевидно, что закон о популяционной йодной профилактике йодированием соли в России необходим, учитывая тот факт, что принятие такого закона — процесс длительный, выходящий за рамки сугубо медицинских аспектов, требующий комплексных согласований, исключительно важно реализовать возможность инициации и проведения незамедлительной профилактики ЙДЗ на региональном уровне. В этой связи актуальным шагом может стать формирование профилактического процесса, базирующегося на соответствующей нормативно-правовой базе в каждом субъекте РФ — разработка и реализация целевых региональных программ по профилактике ЙДЗ, что полностью гармонизировано со стратегическим курсом Минздрава России. Так, приказом Минздрава России от 15.01.2020 №8 утверждена «Стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». Для решения задач Стратегии в числе основных направлений указана ликвидация микронутриентной недостаточности, прежде всего дефицита йода.

Что же должно лежать в основе профилактики ЙДЗ на региональном уровне? Опыт реализации программ профилактики имеет практически половина субъектов РФ, наибольшая активность в этой сфере пришлась на период 2000–2005 гг. Анализ результативности программ, проведенный Минздравом, показал, что успешными в части достижения основных индикаторов йодной обеспеченности были только те регионы, которые пошли по пути внедрения массовой йодной профилактики йодированной солью — средством с доказанными эффективностью и безопасностью и наладили стройную систему межведомственного взаимодействия [4]. В качестве одного из примеров межведомственного взаимо-

действия можно привести изданное в 2016 г. распоряжение Правительства Республики Тыва «Об утверждении межведомственного плана мероприятий по формированию здорового образа жизни у населения Республики Тыва на 2016–2018 годы», согласно которому предприятиям пищевой и перерабатывающей промышленности рекомендовано использовать йодированную соль при производстве молочной продукции и хлебобулочных изделий; управлению Роспотребнадзора и Министерству сельского хозяйства и продовольствия поручено проводить контрольные мероприятия по использованию йодированной соли при производстве продуктов питания [23]. Данные мероприятия существенно повлияли на обеспеченность населения республики йодом.

Исследования, проведенные НМИЦ эндокринологии в этом регионе в 2020 г., подтверждают существенный успех, который реализуется в сбережение здоровья жителей республики. Регион, имеющий тяжелый природный дефицит йода, ныне по распространенности и заболеваемости патологиями ЩЖ сопоставим с российскими регионами легкого йодного дефицита (республика Крым, Брянская область) [24, 25].

Исследования, направленные на оценку йодной обеспеченности, а также уточнение патогенетических основ коморбидности йододефицитных и АИЗ ЩЖ, проведены специалистами НМИЦ эндокринологии в Чеченской республике и Тульской области в 2022 г. Полученные данные убедительно свидетельствуют о частом сочетании узловых форм зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита, научное объяснение этого факта — впереди, однако уже сегодня есть понимание, что обнаружение подобного рода ассоциаций может стать предметом первой необходимости для обучения нейронных сетей распознавать опухоли среди огромного массива коллоидных узлов на фоне измененной структуры ЩЖ. Такая работа стартовала и продолжается.

Говоря о профилактике ЙДЗ, нельзя не затронуть экономическую составляющую. Сегодня один пациент с верифицированным ЙДЗ «обходится» государству в 10 222 рубля в год (без учета оплаты больничных листов, реабилитации, затрат на содержание инвалидов (кретинизм, вызванный йодным дефицитом), предотвращение репродуктивных потерь, связанных с дефицитом йода, йодную профилактику лекарственными препаратами йодида калия в группах риска ЙДЗ). Очевидно, что снижение заболеваемости ЙДЗ является экономически обоснованным.

Принципиально важно, что для достижения успеха в борьбе с ЙДЗ и значимых результатов по ликвидации дефицита йода в питании населения в масштабах страны необходимо участие каждого ее субъекта, в которых будут проводиться профилактические мероприятия с учетом самых различных особенностей территории в рамках соответствующих региональных программ [6, 26]. Разработка и внедрение таких программ, с одной стороны, могут быть определены соответствующими подзаконными актами, которые последуют за ФЗ «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» и станут его практической реализацией на местах, но, с другой стороны, ничто не сдерживает инициацию системной работы по профилактике ЙДЗ на региональном уровне уже сейчас, более того, необходимость такой работы очевидна [27, 28].

Как уже было сказано выше, вся история научных исследований, эпидемиологического мониторинга, профилактики и лечения заболеваний, вызванных дефицитом йода, неразрывно связана с эндокринологией и эндокринологами. Сегодня принципиальная консолидированная позиция всех специалистов, объединенных Российской ассоциацией эндокринологов, в отношении необходимости принятия ФЗ о популяционной йодной профилактике ЙДЗ позволила научно обосновать его целесообразность и, по сути, поднять данный вопрос на уровень Президента и Правительства страны. Это исключительно важно, поскольку простое решение, которое нужно в итоге принять на федеральном уровне, несомненно, позволит сохранить здоровье людей и будет влиять на интеллект нынешнего и будущих поколений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Статья подготовлена в рамках проекта, реализуемого по гранту РНФ «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта», № 22-15-00135, <https://rscf.ru/project/22-15-00135/>

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Доступно по: [www.who.int/ru](http://www.who.int/ru). Ссылка активна на 1.08.2022.
2. Ilnatowicz P, Drywień M, Wątor P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2020;27(2):184-193. doi: <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>
3. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10). doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
4. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ОАО «Кonti-Принт»; 2012. — 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. Iododeficiency diseases in the Russian Federation: time for decisions. In: Dedova IA, Mel'nicenko GA. Iododeficiency diseases in the Russian Federation: time for decisions. Moscow: OAO «Konti-Print»; 2012. 232 p. (In Russ.)].
5. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru>. Ссылка активна на 1.08.2022.
6. Дедов И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А., и др. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 16-20. [Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>
7. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle>. Accessed 01.08.2022.
8. Лабораторная диагностика / Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю.Островского. — М.: Медиздат, 2018. — 720 с. [Laboratornaya diagnostika / Pod red. EA. Kondrashevoi, A.Yu.Ostrovskogo. — M.: Medizdat, 2018. — 720 p. (In Russ.)].
9. World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders & United Nations Children's Fund (UNICEF, 1994). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle>. Accessed 01.08.2022.
10. Явич П.А., Кахетелидзе М.Б., Чурадзе Л.И. Методы аналитического определения йода // *Исследования в области естественных наук*. — 2014. — № 1. [Yavich PA, Kakhetelidze MB, Churadze LI. Metody analiticheskogo opredeleniya ioda. *Issledovaniya v oblasti estestvennykh nauk*. 2014; 1. (In Russ.)]. Доступно по: <https://science.snauka.ru/2014>. Ссылка активна на 01.08.2022.
11. Трошина Е.А. Зоб. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. — 336 с. [Troshina EA. Zob. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2012. 336 p. (In Russ.)].
12. Stojasavljević A, Rovčanin B, Jagodić J, et al. Alteration of Trace Elements in Multinodular Goiter, Thyroid Adenoma, and Thyroid Cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(11):4055-4065. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02542-9>
13. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. — 2014. — Т. 10. — №2. — С. 16–21. [Nekrasova TA, Strongin LG, Ledentsova OV, Kasakova LV. The Relationship between TSH Values and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Subclinical Hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(2):16-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/CET201410216-21>
14. Бычина Е.С. Состояние сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом. Автореферат дисс. ... к.м.н. — М., 2014. [Bychina ES. Sostoyanie sosudistogo rusla u bol'nykh arterial'noi gipertenziei, assotsiirovannoi s metabolicheskim sindromom i subklinicheskim gipotireozom. Avtoreferat diss. ... k.m.n. Moscow, 2014. (In Russ.)].
15. Tran HV, Erskine NA, Kiefe CI, et al. Is low iodine a risk factor for cardiovascular disease in Americans without thyroid dysfunction? Findings from NHANES. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(7):651-656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.001>
16. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-316. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
17. Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid — experimental evidence. *Thyroid Res*. 2012;5(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-6614-5-25>
18. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М.: Адамант; 2002. — 167 с. [Gerasimov GA, Fadeev VV, Sviridenko NYu, Mel'nicenko GA, Dedov II. Iododeficiency diseases in Russia. Proste reshenie slozhnoi problemy. Moscow: Adamant; 2002. 167 p. (In Russ.)].
19. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 10-19. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
20. Knowles J, van der Haar F, Shehata M, et al. Iodine Intake through Processed Food: Case Studies from Egypt, Indonesia, the Philippines, the Russian Federation and Ukraine, 2010–2015. *Nutrients*. 2017;9(8):797. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9080797>

21. Фирсова Н.А., ван дер Хаар Ф., Демина Т.Н., и др. Использование йодированной соли в домашнем хозяйстве улучшает обеспечение питания йодом у беременных и детей школьного возраста: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование в Донецке // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2011. — Т. 7. — №2. — С. 33-42. [Firsova NA, Van d.F, Demina TN, et al. Use of iodized salt in the households improves the iodine status of pregnant women and school-age children in Donetsk, Ukraine: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):33-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117233-42>
22. Available at: [regulation.gov.ru](http://regulation.gov.ru). Accessed 01.08.2022.
23. Нормативный документ. Распоряжение Правительства Республики Тыва от 12.05.2016 № 160-р. [Normativnyi dokument. Rasporiazhenie Pravitel'stva Respubliki Tyva ot 12.05.2016 № 160-p. (In Russ.)].
24. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сеньюшкина Е.С., и др. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, в Республике Тыва // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 60-68. [Troshina EA, Mazurina NV, Senyushkina ES, et al. Monitoring of iodine deficiency disorders in the Republic of Tyva. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):60-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12715>
25. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Сеньюшкина Е.С., и др. Йоддефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Брянской области // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 84-93. [Troshina EA, Makolina NP, Senyushkina ES, et al. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Bryansk Region. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):84-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12793>
26. Трошина Е.А., Дедов И.И., Платонова Н.М., и др. Региональная целевая программа «Профилактика йоддефицитных заболеваний на 202X–202X годы» (Проект) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 21-29. [Troshina EA, Platonova NM, Makolina NP, et al. Regional target program «Prevention of iodine deficiency diseases for 202X-202X» (Draft). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):21-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13120>
27. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Герасимов Г.А. Йоддефицитные заболевания как неинфекционная эпидемия: взгляд на проблему в условиях пандемии COVID-19 // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 4-8. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Gerasimov GA. Iodine deficiency disorders as a non-infectious epidemic: a look at the problem at the time of COVID-19 pandemic. *Therapeutic Archive*. 2020;92(10):4-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000768>
28. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Герасимов Г.А. О профилактике йоддефицитных состояний. Сообщение 1 // Вопросы питания. — 2020. — Т. 89. — № 3. — С. 125–126. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Gerasimov GA. O profilaktike ioddefitsitnykh sostoyanii. Soobshchenie 1 // *Voprosy pitaniya*. 2020;89( 3):125–126. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10036>

Рукопись получена: 22.07.2022. Одобрена к публикации: 27.07.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А. Устранение дефицита йода – забота о здоровье нации. Экскурс в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13154>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of the legal regulation of the problem in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13154>

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫМ РАКОМ



© В.Ф. Русаков, И.Е. Щербачев\*, И.К. Чинчук, Т.В. Савельева, Д.В. Реброва, О.И. Логинова, Т.С. Придвижкина, Р.А. Черников, Л.М. Краснов, Ю.Н. Федотов, Е.А. Федоров, И.В. Саблин, И.В. Слепцов, Ш.Ш. Шихмагомедов, Е.А. Згода

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Большинство случаев выявления новообразований надпочечников происходит случайно, при проведении визуализирующих исследований по поводу других заболеваний. Подобные находки трактуются как инциденталомы надпочечников. Общепопуляционная статистика их выявления при выполнении КТ-исследований приближается к 4%. В структуре всех новообразований надпочечников аденокортикальный рак (АКР), по данным разных авторов, составляет 4–12%. Из всех методов визуализации надпочечников в настоящее время наиболее диагностически значимым общепринято считать КТ-исследование с болюсным введением контрастного вещества и стандартным расчетом рентгеновской денситометрической плотности опухоли. Проведен анализ результатов КТ-визуализации у 67 больных АКР по единому протоколу. Описаны основные признаки, характерные для этого заболевания. Распознавание типичных для АКР критериев, выявляемых при КТ, имеет исключительное значение для дооперационной верификации высокого риска АКР, так как обоснованное подозрение на возможную злокачественность новообразования надпочечника при предоперационном обследовании крайне важно для выбора тактики хирургического лечения.

**ЦЕЛЬ.** Оценить значимость КТ как основного метода дооперационной диагностики у пациентов со злокачественными опухолями коркового слоя надпочечника. Изучить КТ-семиотику АКР на большой группе пациентов при исследовании по единому стандартному протоколу визуализации. Найти основные рентгенологические симптомы, характерные для АКР.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Представлены результаты ретроспективного исследования данных КТ 67 пациентов с АКР, проходивших лечение в отделении эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (КВМТ СПбГУ) в период 2012–2020 гг. Проведена оценка диагностической значимости КТ у больных АКР.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Для АКР наиболее характерны: неоднородная структура опухоли (84,3%), исследований, размеры опухоли от 3 до 9 см (75%), признаки инвазии в окружающие анатомические структуры (10%), денситометрическая нативная плотность опухоли выше +30 HU (75%), показатель абсолютного контрастного вымывания менее 60% (68,6%), показатель относительного контрастного вымывания менее 40% (64,6%).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ни одного достоверного фенотипического патогномичного признака АКР при КТ с внутривенным контрастированием выявить не удалось. Вместе с тем КТ по стандартному протоколу должна быть проведена всем больным с подозрением или выявленным другим способом визуализации новообразованием надпочечников. Контрастное исследование с болюсным введением должно проводиться у всех пациентов, в случае наличия денситометрической плотности выше +5 Ед HU при оценке нативных изображений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аденокортикальный рак; инциденталома надпочечника; новообразование надпочечника; компьютерная томография; стероидный профиль мочи; газовая хромато-масс-спектрометрия; стероидогенез; синдром Кушинга.

### DIAGNOSTIC VALUE OF CT IN EXAMINATION OF PATIENTS WITH ADRENAL CANCER

© Vladimir F. Rusakov, Ilya E. Shcherbakov\*, Igor K. Chinchuk, Tatyana V. Savelyeva, Dina V. Rebrova, Olga I. Loginova, Tatyana S. Pridvikhina, Roman A. Chernikov, Leonid M. Krasnov, Jury N. Fedotov, Elisey A. Fedorov, Ilya V. Sablin, Ilya V. Sleptsov, Shamil S. Shihmagomedov, Ekaterina A. Zgoda

N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** In most cases adrenal tumours are detected by accident while performing medical imaging tests for other diseases. These findings are treated as adrenal incidentaloma. Prevalence of incidentalomas detected on CT scans is up to 4%. According to different authors, 4–12% of all adrenal tumours are adrenocortical carcinomas. As for today, the most significant medical imaging technique is CT scan with bolus IV injection of contrast agent and assessment of tumour's density. The analysis of the results of CT imaging in 67 patients with ACC was carried out according to a single protocol. The main signs characteristic of this disease are described. It is very important to evaluate typical signs of ACC on CT scans for risk assessment of ACC before surgical treatment. If malignant tumour is suspected during preoperative examination, it is extremely important to choose the right surgical treatment strategy.

**AIM:** To evaluate the significance of CT as the main method of preoperative diagnosis in patients with malignant tumors of the adrenal cortex. Studying CT semiotics of adrenocortical cancer in a large group of patients using a single standard imaging protocol. Find the main radiological symptoms characteristic of adrenocortical cancer



**MATERIALS AND METHODS:** Here are the results of retrospective study of CT scans performed on 67 patients with adrenocortical carcinoma who received treatment in the Department of Endocrine Surgery of Saint-Petersburg State University N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies during 2012–2020. The diagnostic significance of CT in patients with ACC was assessed.

**RESULTS:** The most common features of ACC: tumour heterogeneity (84.3%), tumour's size 3–9 cm (75%), signs of invasion into surrounding structures (10%), pre-contrast density above +30 HU (75%), absolute contrast washout less than 60% (68.8%), relative contrast washout less than 40% (64.6%)

**CONCLUSION:** CT scan with IV contrast was not able to show any definitive pathognomonic signs of ACC. Nevertheless, CT scan should be performed in all patients with suspected (or confirmed using other medical imaging technique) adrenal tumour according to standard protocol. Bolus injection of contrast agent should be performed in all patients with tumour's pre-contrast density above +5 HU.

**KEYWORDS:** adrenocortical carcinoma; adrenal incidentaloma; adrenal tumour; computed tomography; urinary excretion profile of corticosteroids; gas chromatography–mass spectrometry; steroidogenesis; Cushing syndrome.

## ОБОСНОВАНИЕ

Со времени первого анатомического описания надпочечников в XVI в. Бартоломео Эустахио или Евстахием (Eustachio Bartolomeo 1510–1574) [1] и новообразования надпочечника (F. Fränkel, 1886) [2] представления о распространенности и морфологической структуре этих опухолей к настоящему времени значительно расширились. Накопление знаний и технологический прогресс в медицине привели к «взрывному», экспоненциальному росту количества выявляемых опухолей надпочечников в последние десятилетия. Основная причина этого роста числа диагностируемых опухолей надпочечников — внедрение в клиническую практику современных визуализирующих методов диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3–7]. Оказалось, что новообразования надпочечников не относятся к редкой патологии. Общепопуляционная статистика их выявления при выполнении КТ исследований приближается к 4%. Заболеваемость существенно увеличивается с возрастом [8–10]. Абсолютное большинство случаев выявления новообразований надпочечников происходит случайно, при проведении визуализирующих исследований по поводу других заболеваний (например, при УЗИ органов брюшной полости или при КТ органов грудной клетки). Подобные находки трактуются как инциденталомы надпочечников (от англ. incidental discovery of an adrenal mass — случайно выявленное новообразование надпочечника) [11]. При первичном выявлении инциденталомы надпочечника для выбора тактики дальнейшего ведения больного и, самое главное, прогноза, решающее значение имеют несколько факторов [7, 12–18].

1. Онкологический риск, т.е. предполагаемая дооперационная вероятность злокачественного роста при морфологическом исследовании удаленной опухоли.
2. Наличие или отсутствие нарушения секреторной функции: гиперкортизолизма, гиперальдостеронизма, гиперкатехоламины, гиперандрогении или снижение секреции гормонов коркового слоя — надпочечниковой недостаточности.
3. Возможность физического воздействия опухоли на расположенные соседние органы: компрессия или инвазивный рост.
4. Дифференциальный диагноз между истинной опухолью и нодулярной гиперплазией надпочечника, а также заместительной (викарной) гиперплазией

надпочечников при хронической надпочечниковой недостаточности.

Наличие высокого онкологического риска, гормональной гиперпродукции определенной степени, инвазивный рост или сдавление соседних органов, предполагает в абсолютном большинстве случаев хирургическое лечение. В тоже время при отсутствии этих проявлений, возможно динамическое наблюдение либо медикаментозная коррекция гормональных нарушений.

### Морфология и эмбриология опухолей.

Морфологическая структура новообразований надпочечников чрезвычайно разнообразна. Спектр морфологической структуры всех новообразований надпочечников очень широк — они разделяются на следующие большие группы (18, 24).

1. Опухоли, исходящие из секреторных клеток собственно ткани органа.
  - а. Адrenокортикальные образования: рак, аденома.
  - б. Опухоли мозгового вещества надпочечников: феохромоцитома (надпочечниковая параганглиома).
2. Новообразования из несекреторных клеток и тканей вненадпочечникового происхождения, а также метастазы злокачественных опухолей иных локализаций в надпочечник: липома, миелолипома, ганглионеврома, нейрофиброма, нейробластома, шваннома, лимфома (лимфосаркома), гемангиома, лейомиома, лейомиосаркома, ангиосаркома, тератома.
3. Новообразования, не являющиеся опухолями: икрово-макронодулярные гиперплазии, киста, гематома, амилоидоз, абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этиологии (туберкулез и т.д.), эхинококкоз, криптококкоз и др.
4. Псевдонадпочечниковые образования (ошибочные заключения о наличии опухоли надпочечника) при визуализации: образования почки, поджелудочной железы, селезенки, желудка, печени, лимфатических узлов, кровеносных сосудов и нервных ганглиев, петель кишечника.

Из всех методов визуализации надпочечников в настоящее время наиболее диагностически значимым, общепринято считать КТ исследование с болюсным введением контрастного вещества и стандартным расчётом рентгеновской денситометрической плотности опухоли в фиксированных по времени точках [18, 19]. Вместе с тем, в клинической практике существует еще один современный метод визуализации надпочечников — МРТ.

MPT на сегодняшний день является более дорогим, менее доступным в практической работе, более продолжительным по времени исследованием (по сравнению с КТ) и, самое главное, по мнению некоторых авторов, при выполнении MPT невозможно достоверно оценить предполагаемую морфологическую структуру опухоли и, соответственно, ее злокачественный потенциал [17, 20, 21]. Расширение технологических и финансовых возможностей привело к более широкому использованию методов ядерной медицины, прежде всего, позитронно-эмиссионной томографии с различными радиофармапрепаратами, но доступность ее остается недостаточной и применяется она только по ограниченным показаниям, как правило, после проведения КТ или MPT [12, 22].

Что касается значительно более дешевого и общедоступного ультразвукового исследования надпочечников, то для проведения исследований надпочечников оно категорически не рекомендуется в связи с низкой чувствительностью [4, 20, 23], и может использоваться после КТ или MPT для подтверждения диагноза киста или липома [24].

Из множества возможных вариантов опухолевых поражений надпочечника в плане своевременности и максимальной точности дооперационной диагностики на выживаемость больного безусловно влияет раннее выявление адренокортикальной карциномы (син.: рак коркового слоя надпочечника, адренокортикальный рак (АКР)) [25–27].

АКР — редкая агрессивная опухоль, исходящая из коркового вещества надпочечников, которая чаще диагностируется поздно, с большой опухолевой массой, метастатическими поражениями регионарных лимфоузлов и отдаленными гематогенными метастазами. Распознавание типичных для АКР клинических, биохимических параметров и данных визуализации необходимо для своевременной диагностики, определения объема оперативного вмешательства и раннего применения соответствующей терапии [12].

В структуре всех новообразований надпочечников АКР, по данным разных авторов, составляет 4–12% [4, 28–30]. Казалось бы, при современном развитии визуализации и технических возможностей взятия биопсии под непосредственным визуальным контролем, а также применения морфологических исследований с использованием современных окрасок и иммуногистохими-

ческих методов, проблемы установления точного морфологического диагноза до проведения оперативного вмешательства должны быть решены. Однако, это далеко не так, и при планировании биопсии возникают сложности, зачастую непреодолимые, — прежде всего связанные с анатомическими особенностями расположения опухоли. При этом большие опухоли могут значительно изменять топографию анатомической области. По мнению Soyer P et al. (1998), при проведении пункционной биопсии возможно повреждение капсулы новообразования и распространение ткани опухоли по ходу иглы [31]. П.С. Ветшев и соавт. (2005) и R. Kuruba et al. (2008) отмечают, что при проведении биопсии достаточно высок риск кровотечения и развития жизнеугрожающего осложнения — симпатoadrenalового криза с синдромом неуправляемой гемодинамики при феохромоцитоме [32, 33]. Также весьма часто встречаются серьезные трудности в интерпретации при оценке полученного морфологического материала.

Именно в связи с этим, исключительное значение для дооперационной верификации высокого риска АКР имеют неинвазивные визуализирующие методы исследования (КТ, MPT), так как обоснованное подозрение на возможную злокачественность новообразования надпочечника при предоперационном обследовании крайне важно для выбора тактики хирургического лечения [34–36].

Публикации, посвященные КТ-семиотике АКР, немногочисленны (табл. 1), а анализируемые в них случаи, как правило, единичны [3, 5, 12, 20, 22, 29, 35, 37].

Так, число случаев АКР, подвергнутых анализу в этих работах, в среднем составляет 10–15 наблюдений. Исключение составляет работа S. Petersenn et al. (2015) — 51 случай АКР, в которой, правда, изучались клинические наблюдения из разных медицинских центров с различными протоколами визуализации [38].

По мнению многих авторов, такие признаки как большие размеры опухоли, многоузловое строение, неоднородность структуры, нечеткие контуры, наличие кальцинатов, инфильтративный рост и наличие метастазов, могут уверенно свидетельствовать о злокачественности опухоли надпочечника [3, 12, 13, 36, 39]. Вместе с тем при некоторых АКР многие из указанных признаков при КТ или MPT не выявляются [13, 20, 40–42].

Таблица 1. Публикации, посвященные лучевой диагностике АКР

Автор	Год публикации исследования	Число наблюдений АКР
M. Eghrari, et al.	1980	3
S. Hussain, et al.	1985	7
Т.Н. Трофимова и соавт.	2004	14
J.M.A. Slattery, et al.	2006	7
М.Е. Белошицкий и соавт.	2007	25
Т.В. Солдатова	2011	12
S. Petersenn, et al.	2015	51
Н.А. Майстренко и соавт.	2016	16
Шингареева Л.А. и соавт.	2018	3
N. Yilmaz, et al.	2020	11

Преобладающая часть авторов указывают на высокий онкологический потенциал опухолей надпочечников размером более 4 см [12, 15, 43, 44]. Однако встречаются публикации, где в исследованиях выявлены адренокортикальные злокачественные опухоли размерами исключительно более 5–6 см. Авторы полагают, что именно такой размер является критерием малигнизации опухоли надпочечника при проведении КТ исследования [20, 14, 45]. Необходимо учитывать, что именно размер в сочетании с гистологическими особенностями опухоли при АКР является основным фактором неблагоприятного прогноза. Вместе с тем встречаются работы, где исследователи выявили весьма небольшие АКР размерами 3,25 см [40], 2,8 см [13] и даже 2 см [38, 46]. В частности, А.В. Араблинский и соавт. (2011) высказывают следующее соображение относительно связи размеров опухоли и ее возможной злокачественности: объемное образование диаметром более 3 см в 90–95% случаев является злокачественным, а менее 3 см в 78–87% — доброкачественным [47]. По данным большинства авторов, при КТ-исследовании АКР представляет собой образование с неровными нечеткими контурами [12, 20, 22, 36, 48, 49]. Форма образования может определяться, как овальная, так и неправильная или многоузловая [22, 23, 44, 50]. Важным индикатором злокачественности опухоли коркового слоя надпочечников является наличие неоднородности (гетерогенности) опухолевой массы, выявляемой при КТ-исследовании [44, 49, 51], особенно в сочетании с большими размерами новообразования [15]. Так, по данным Т.Н. Трофимовой и соавт. и Е.К. Fishman et al., гетерогенность опухоли у больных АКР была выявлена в 100% наблюдений [23, 51], тогда как в аденомах гетерогенность выявляется в 50% наблюдений [38]. Гетерогенность, как правило, связана с наличием тех или иных «включений» в опухолевую ткань, определяющихся на КТ. Речь идет о кальцификатах, некрозах, кистах и кровоизлияниях. Именно такие признаки некоторые исследователи отмечают, как дополнительный критерий АКР [12, 14, 15, 22, 44]. Кальцификаты, как микро (до 3 мм), так и макро (более 3 мм) встречаются в 28–30% наблюдений [7, 12, 39, 45, 52]. Как правило, они располагаются в центре раковой опухоли. Е.К. Fishman et al. (1987) отмечают, что некроз опухоли неизменно присутствовал в анализируемой им группе наблюдений в случае размеров злокачественной опухоли более 6 см [51]. Одновременно N. Schieda et al. (2017) опубликовали сообщение о крупных доброкачественных аденомах надпочечника (более 5 см в диаметре), у которых также выявлялись некрозы, кальцинаты и кровоизлияния, что имитировало КТ картину злокачественности процесса [41]. По мнению некоторых авторов (Fishman E.K. et al., 1987), индикатором АКР является наличие тонкой опухолевой капсулы, выявляемой при рентгеноконтрастном исследовании в 30–50% случаев [51], а по некоторым данным — в 81% [22]. По данным же других исследователей, капсула у злокачественных адренокортикальных опухолей встречается редко [20]. Немаловажным критерием для диагностики АКР является инфильтративный рост в окружающие органы и сосудистые структуры (прежде всего, в печень и поджелудочную железу) и наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, что может указывать на злокачественность опухоли надпочечника [7, 22].

По данным N. Bharwani et al., 2011, вовлечение почечной вены (до 20% наблюдений) чаще встречается при опухоли правого надпочечника и проявляется распространением опухоли в просвете этой вены [5]. Многие авторы в своих наблюдениях отметили, что характерный симптом АКР — это поражение нижней полой вены, проявляющийся в виде опухолевого тромба, и он выявляется в 15% наблюдений [44, 53, 54]. Н.В. Молашенко и соавт. (2010) отмечают, что чаще такая картина диагностируется при правосторонней локализации АКР (в 80% наблюдений) [49]. Вместе с тем, встречаются публикации, где указано, что инвазивным ростом обладает не только АКР, но и другие новообразования надпочечника. Так, С. Cuevas et al., 2006 [42] выявили, что поражение нижней полой вены было связано с лейомиосаркомой надпочечников.

Важным диагностическим критерием для верификации АКР является нативная денситометрическая плотность и характеристики вымывания контрастного препарата из ткани надпочечника. Для оценки последних специалисты лучевой диагностики [8, 52, 55] используют показатели абсолютного и относительного вымывания контрастного препарата, рассчитанные по следующим формулам:

$$\text{Абсолютное вымывание} = \frac{(\text{НУ венозная фаза}) - (\text{НУ отсроченное})}{(\text{НУ венозная фаза}) - (\text{НУ нативная фаза})} \times 100\%;$$

$$\text{Относительное вымывание контраста} = \frac{(\text{НУ венозная фаза}) - (\text{НУ отсроченное})}{(\text{НУ венозная фаза})} \times 100\%;$$

где НУ — значение денситометрической плотности в единицах Хаунсфильда.

Совокупные данные, полученные для идентификации аденом надпочечников, показывают, что АКР редко имеют значение нативной денситометрической плотности менее +10 НУ [12]. Одновременно характерными показателями нативной денситометрической плотности для АКР многие исследователи считают диапазон от +25 НУ до +45 НУ [7, 13, 20, 22]. Точно так же АКР сохраняют внутривенный контрастный материал и имеют абсолютный и относительный процент вымывания менее 60% и менее 40%, соответственно, через 15 минут после введения контраста [15, 56, 57] или менее 50% и менее 40%, соответственно, через 10 минут [52, 57, 58]. Вместе с тем M.J. Sangwaiya et al. [55] указывают на низкую чувствительность методики, где оценка контрастирования проводится через 10 минут, отмечая ее низкую чувствительность (76,8%) и специфичность (93,7%). По мнению же Т. Pamela et al. (2009), большой размер и неоднородность являются более надежными показателями диагноза, чем значения вымывания [15].

В целом при анализе литературы, посвященной лучевой семиотике АКР, обращает на себя внимание тот факт, что публикации на эту тему редки, порой противоречивы, а анализируемые в них показатели нестандартны по протоколу визуализации.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Цели исследования.

1. Оценить значимость КТ как основного метода дооперационной диагностики у пациентов со злокачественными опухолями коркового слоя надпочечника.

- Изучить КТ-семиотику АКР на большой группе пациентов при исследовании по единому стандартному протоколу визуализации.
- Найти основные рентгенологические симптомы, характерные для АКР.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Отделение эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (КВМТ СПбГУ).

*Время исследования.* Исследование проводилось в период с 2012 по 2020 г.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

*Основная группа* — больные АКР.

*Контрольная группа* — больные с аденомами коркового слоя надпочечника.

*Критерии включения в основную группу:* все пациенты с АКР вне зависимости от пола, старше 18 лет.

*Критерии исключения из основной группы:* рецидив АКР, метастаз в надпочечник раковых опухолей иных локализаций, феохромоцитомы.

*Критерии включения в контрольную группу:* все пациенты с аденомами в независимости от пола, старше 18 лет.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной.

### Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование.

### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Исследование выполнялась на компьютерных томографах Aquilion 64 Toshiba с 64 рядами детекторов и Aquilion One Canon с 320 рядами детекторов. Всем обследованным пациентам после нативного сканирования внутривенно болюсно вводили 100 мл контрастного препарата «Омнипак» или «Ультравист» с концентрацией йода 350 мг/мл со скоростью 3,5–4 мл/с с помощью автоматических болюсных инжекторов производителя «Ulrich medical». Постконтрастное сканирование включало артериальную фазу (на 29–30 с после начала введения контрастного препарата), в венозную фазу (на 60–70 с) и в позднюю отсроченную фазу с задержкой сканирования 10 мин. В основной группе в 6 наблюдениях по различным причинам внутривенного контрастирования при КТ не проводилось.

### Методы

Способом определения критерия включения в основную группу являлась гистологическая верификация диагноза с обязательной оценкой злокачественного потенциала по критериям L.M. Weiss (1989) и обязательным иммуногистохимическим исследованием с расчетом индекса пролиферативной активности KI-67 [59]. Диагноз

АКР устанавливался при наличии более 5 баллов при световой микроскопии и иммуногистохимических признаках злокачественного роста. В контрольную группу пациенты включались при наличии гистологического заключения — аденома надпочечника.

Оценены КТ характеристики новообразований коркового слоя надпочечника: размер, топография, форма, контуры, края и капсула опухоли, наличие включений, нативная денситометрическая плотность, коэффициент вымывания контраста, признаки инвазии опухоли. Показатели абсолютного и относительного вымывания контрастного препарата оценивали по стандартным формулам. Изучен гормональный статус пациентов с АКР (оценены концентрации альдостерона, ренина, альдостерон-ренинового соотношения, кортизола на фоне ночной пробы с 1 мг дексаметазона, свободный метанефрин и нормметанефрин, адренкортикотропного гормона, дегидроэпиандростерона).

### Статистический анализ

КТ характеристики опухолей надпочечников и показатели гормонального статуса больных фиксировались в электронной базе данных. При анализе данных использована статистическая программа Microsoft Excel 2013 (компания Microsoft, США). Описательная статистика для количественных данных представлена в виде среднего и стандартного отклонения M (SD) в случае нормально распределенных выборок и в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1–Q3) для выборочных распределений, не согласованных с нормальным. Нормальность проверялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий в размерах и нативной плотности опухолей надпочечников между группами обосновывалась с использованием критерия Манна–Уитни. Для всех случаев проверки гипотез в качестве порогового использовался уровень значимости 0,05. Статистические расчеты проводились в программе R версии 4.1.2.

### Этическая экспертиза

Учитывая ретроспективный дизайн научной работы, Комитет по биомедицинской этике постановил: при условии публикации данных в деперсонифицированном виде, исследование в этической экспертизе не нуждается (номер протокола 11/21 дата подписания 30.11.2021).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучены данные КТ 67 пациентов (основная группа) с АКР (из них у 3 выявлены опухоли обоих надпочечников). Распределение в основной группе по полу: мужчин — 16 и женщин — 51. Средний возраст составил 48,1 (14,3) года. Хирургическое вмешательство осуществлялось всем больным. В 31,3% случаях (21 наблюдение) у больных отмечался лабораторный гиперкортицизм, представленный у 9 пациентов (13,4%) возможной функциональной автономной гиперпродукцией кортизола (уровень кортизола от 51–140 нмоль/л при пробе с 1 мг дексаметазона) и лишь у 12 больных (17,9%) — клинико-лабораторными проявлениями синдрома Кушинга. Для сравнения проведена оценка результатов в контрольной группе пациентов (n=564) с аденомами коркового слоя надпочечников.

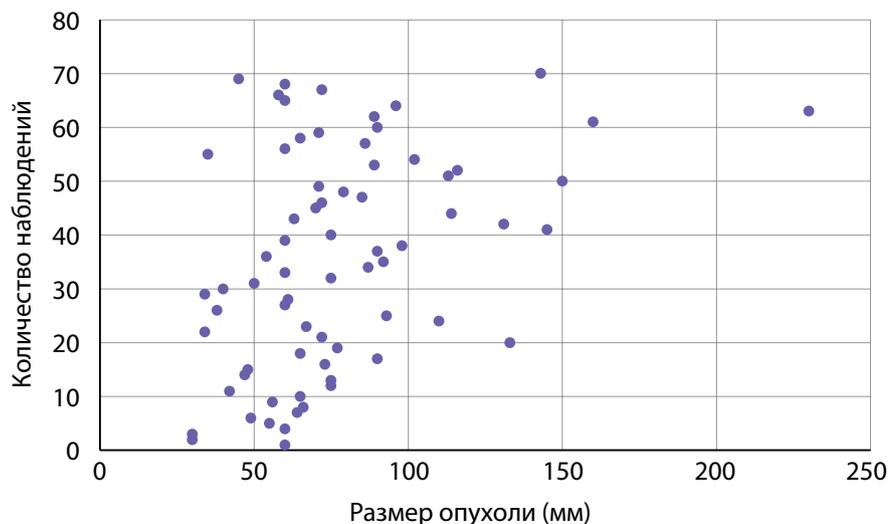


Рисунок 1. Распределение пациентов с аденокортикальным раком в зависимости от размеров опухоли.

Размер опухолей в группе больных с первично выявленным АКР составлял 7,05 (5,85–7,67) см при минимальном значении 3 и максимальном — 23 см. Данные о размерах новообразований представлены на рис. 1. Злокачественные аденокортикальные опухоли мы условно разделили в зависимости от размера на маленькие до 4 см (6 случ.), средние от 4 до 6 см (11 случаев), большие от 6 до 10 (41 случай) и гигантские (рис. 2) — более 10 см (12 случаев). Следует заметить, что от размеров опухоли зависит выбор хирургического подхода: при опухолях небольшого размера без инвазии или лимфаденопатии выполнялась ретроперитонеоскопическая адреналэктомия, при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы, инвазии в органы и сосуды или крупной опухоли — открытая адреналэктомия. Особое внимание обращает на себя категория пациентов (8,6% наблюдений), имеющих малые размеры образования (от 3 до 4 см). Их, в силу небольших размеров, в клинической практике обычно не рассматривают с позиции онкологической настороженности, а именно в этой группе существует наибольшая вероятность несвоевременной диагностики злокачественной опухоли (рис. 3, 4).

Таблица 2. Данные о размерах АКР.

Минимальный размер опухоли	30 мм
25% больных	до 59,5 мм
50% больных	до 70 мм
25% больных	более 90 мм
Максимальный размер опухоли	230 мм

Как следует из данных приведенных на рисунке 1 и табл. 2, первичная диагностика АКР происходит при больших размерах опухолей. Размеры опухолей более 7 см были выявлены в половине наблюдений, в четверти наблюдений (25% случаев) опухоли были более 9 см. 50% аденокортикальных раковых опухолей имеют размеры от 59,5 до 90 мм.

Мы провели оценку размеров доброкачественных аденом коркового слоя надпочечников в контрольной группе, для сравнения с размерами опухолей у пациентов с АКР. Размер аденом составлял 35,0 (26,0–35,7) мм

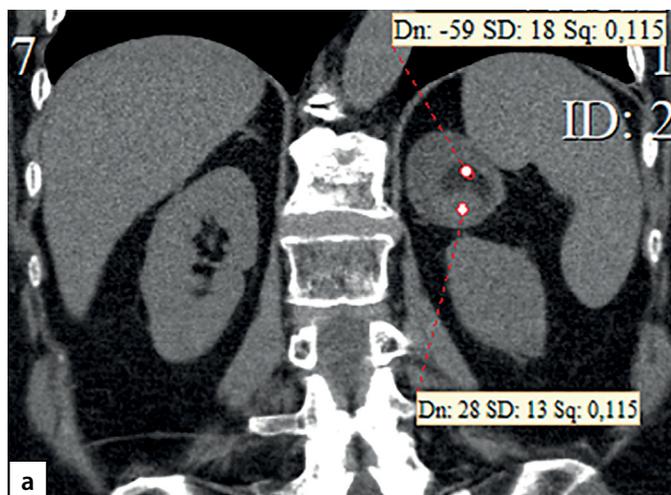
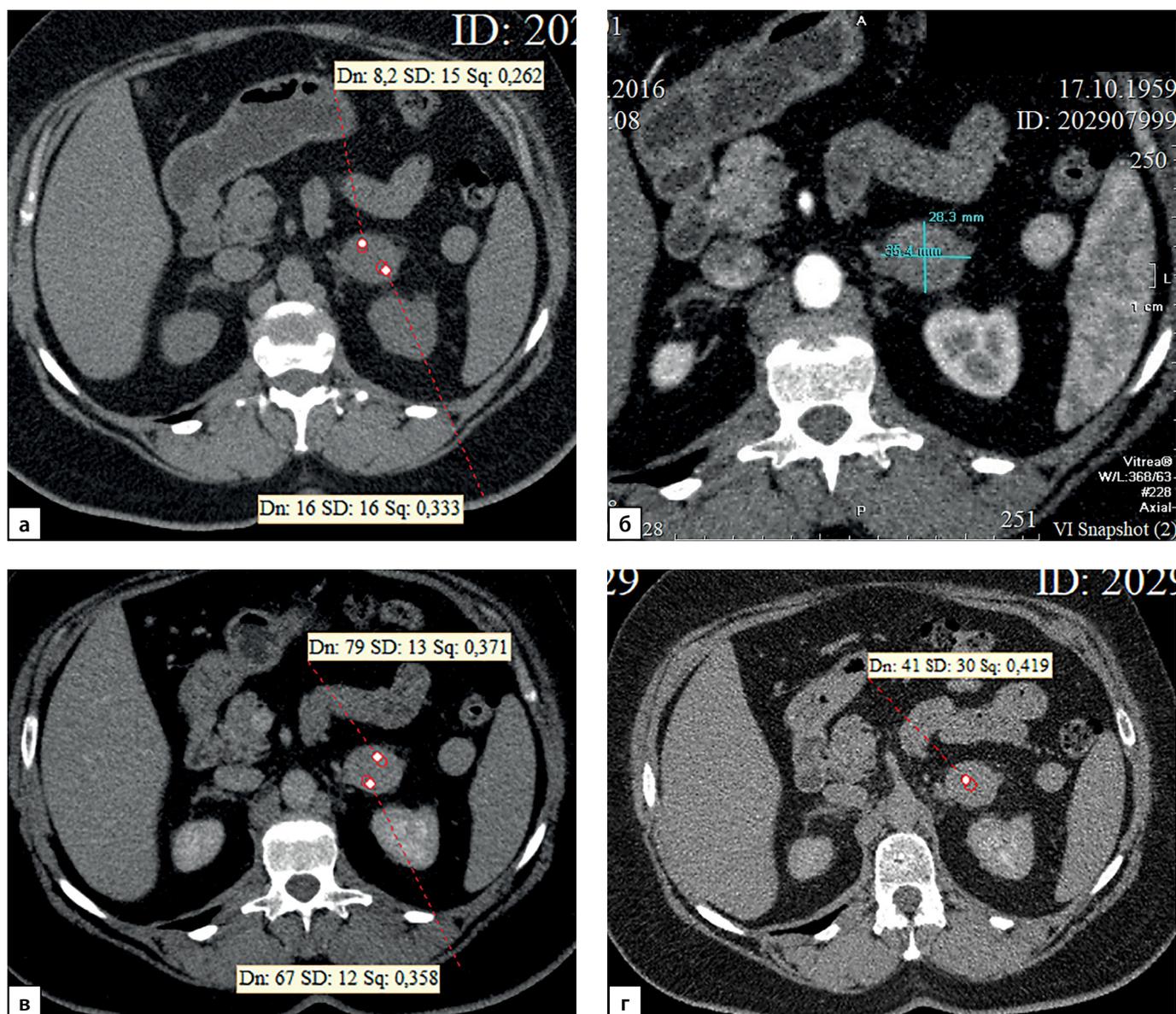


Рисунок 2. Компьютерные томограммы пациентки В., 70 лет с гигантской опухолью левого надпочечника (137x80 мм), деформирующая тело и хвост поджелудочной железы: а — изображение реформированное в коронарной плоскости, нативная фаза сканирования, в структуре мягкотканного образования с денситометрическими показателями до 28НУ включения с низкой плотностью (до -59НУ), соответствующие жировой ткани; б — артериальная фаза, включения жира не накапливают контрастный препарат.



**Рисунок 3.** Компьютерные томограммы пациентки И., 67 лет с малыми размерами аденокортикальной карциномы (28x35 мм), распространяющейся из латеральной ножки левого надпочечника вдоль передней поверхности почки: а — изображение в аксиальной плоскости, нативная фаза сканирования — показатели плотности до 16 HU; б — артериальная фаза постконтрастного сканирования; в — венозная фаза; г — фаза отсроченного сканирования, коэффициент абсолютного вымывания контрастного препарата составил 42%, относительного — 31,8%.

и варьировал от 8 до 97 мм (табл. 3). Сравнение с размерами АКР в основной группе, составившими 70,5 (58,5–76,7) мм, показало, что аденокортикальные раковые опухоли имеют статистически значимо большие размеры, чем аденомы,  $p < 0,001$ . У больных с аденомами надпочечников 50% образований не превышают 35 мм и в четверти случаев были более 44 мм (табл. 3). Обращает на себя внимание, что большая часть аденом (75%) имели размеры от 8 мм до 5 см (рис. 5, 6 и табл. 3), тогда как у пациентов с АКР большая часть опухолей (75%) имели размеры от 3 до 9 см (рис. 1, табл. 2). Вместе с тем, при изучении размеров опухолей у больных с новообразованиями надпочечников (аденомами и АКР) выявлено, что лишь в 14,7% случаях при опухолях более 4 см выявлялся рак коры надпочечника. С другой стороны, среди больных с аденомами надпочечника опухоли более 6 см встречаются лишь в 5% наблюдений (рис. 5, 6), тогда как более 75% АКР имеют размер более 6 см (табл. 2).

Неизменная ткань надпочечника, наряду с опухолью, визуализировалась в половине наблюде-

ний (52,9% набл.) АКР, в 48,1% раковых новообразований надпочечника неизменная ткань при КТ не дифференцировалась. Ткань надпочечника выявлялась лишь в опухолях размерами, не превышающими 12 см. При АКР большего размера неизменная ткань надпочечника при КТ не определяется вовсе.

Раковая опухоль относительно неизменной ткани надпочечника могла располагаться в любом положении: медиально, ниже, латерально, выше или их сочетания (рис. 7). В анализируемой группе пациентов наиболее часто опухоль располагалась ниже (11 наблюдений), латерально (7 набл.) и выше (6 случ.) ткани надпочечника. Остальные локации встречались примерно в одинаковом числе наблюдений.

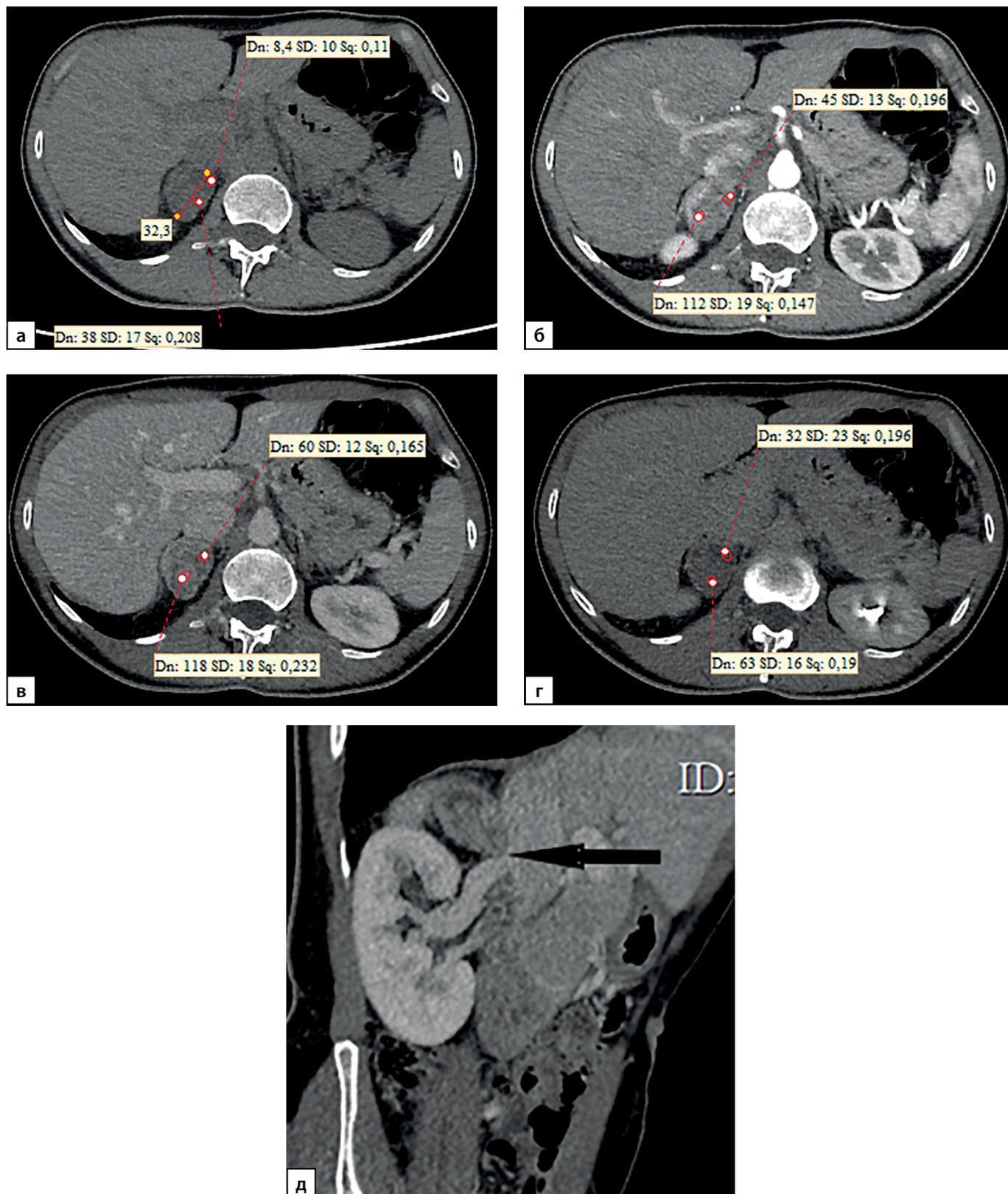
Анатомической частью надпочечника, из которой происходил рост раковой опухоли, являлись, как правило, ножки надпочечника (30 наблюдений — 42,9%): латеральная (14 случаев), медиальная (12) или их сочетание (4). Реже опухоль распространялась из тела надпочечника (8) или из тела и ножек (1). Дифференцировать при КТ анатомическую зону

надпочечника, из которой исходит АКР, не представлялось возможным в половине наблюдений (44,2%).

В половине наблюдений (в 48,6% случаев), АКР относительно тела почки располагался сверху, в трети наблюдений (34,3%) — кпереди от почки, а в 14,3% случаев — сверху и кпереди. Остальные локализации были крайне

редки. В трети наблюдений (34% — 24 наблюдения) опухоль локализовалась в воротах почки.

Форма выявленных АКР была овальной в половине наблюдений (35 случаев — 50%), округлой в 18 случаях (25,7%) или неправильной в 17 случаях (24,3%). Контуры аденокортикальных раковых опухолей определялись



**Рисунок 4.** Компьютерные томограммы пациентки Ч., 42 лет с небольшой аденокортикальной карциномой (32x28 мм), с гетерогенной опухолевой тканью, распространяющейся до ворот почки: а — изображение в аксиальной плоскости, нативная фаза сканирования, плотность от +8,4 до +38НУ; б — артериальная фаза постконтрастного сканирования; в — венозная фаза; г — фаза отсроченного сканирования, д — изображение реформатированное в косо́й сагиттальной плоскости, венозная фаза сканирования, образование локально деформирует почечную вену (стрелка). Коэффициент абсолютного вымывания контрастного препарата составил 56%, относительного — 36%.

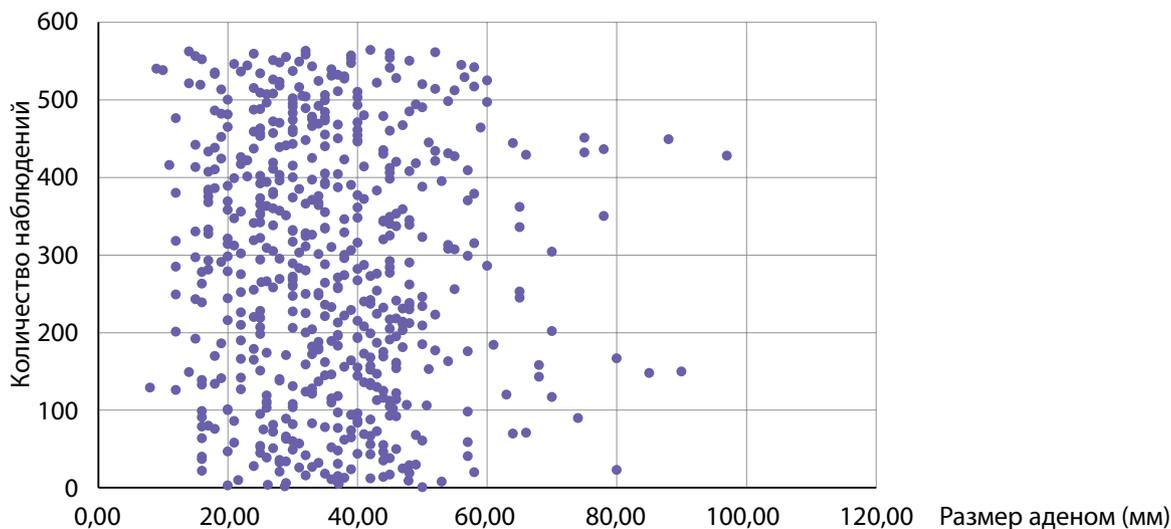


Рисунок 5. Распределение пациентов с аденомами надпочечников в зависимости от размеров опухоли.

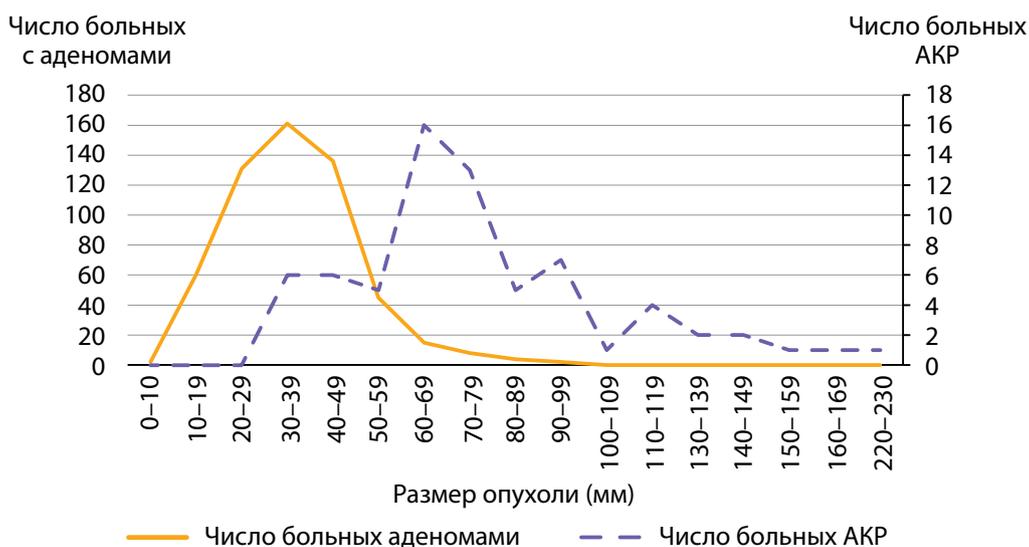


Рисунок 6. Распределение пациентов с аденомами надпочечников и АКР по группам в зависимости от размеров опухоли.

Таблица 3. Данные о размерах аденомы надпочечников

Минимальный размер опухоли	8 мм
25% больных	до 26 мм
50% больных	до 35 мм
25% больных	более 44 мм
Максимальный размер опухоли	97 мм

как четкие в 92,9% случаев (65). В 3/4 наблюдений (75% — 53 случая) края опухоли были ровные. Необходимо отметить, что даже при крупных размерах контуры опухолей надпочечников были преимущественно четкими и ровными (60 набл. — 85,7%). У 31 (44,3%) пациента, как правило с наименьшими размерами образований, удалось визуализировать неизменные по размерам и структуре отделы надпочечника. В 27 (38,6%) наблюдениях опухоли достигали ворот ипсилатеральной почки. В большинстве наблюдений (72,6%) у АКР выявлялась капсула.

Однородная структура опухолей визуализировалась лишь у 11 (15,7%) пациентов с АКР, в остальных наблюдениях (84,3%) имела гетерогенную структуру. Неоднородность

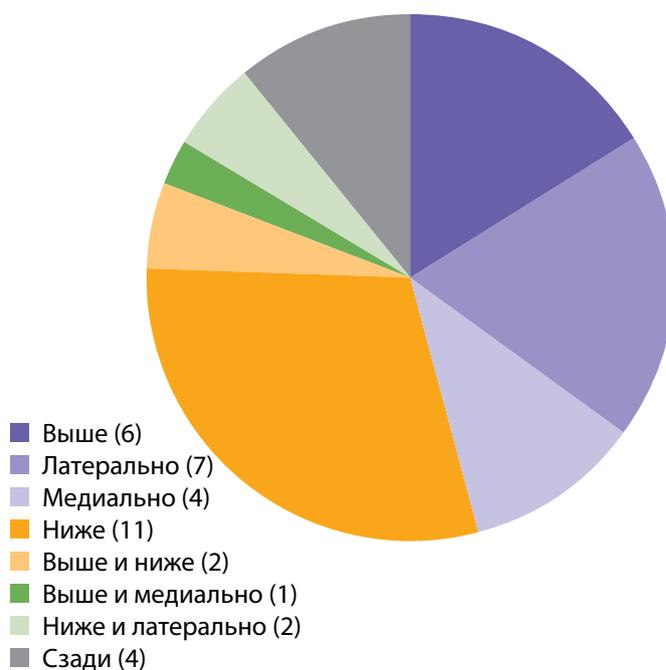
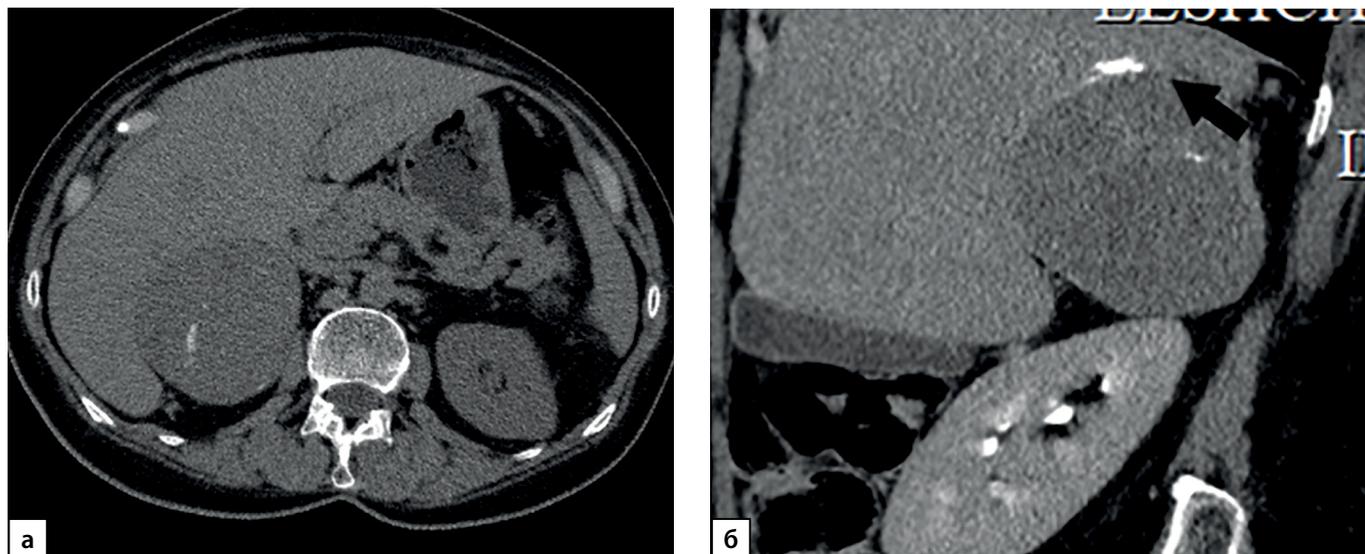


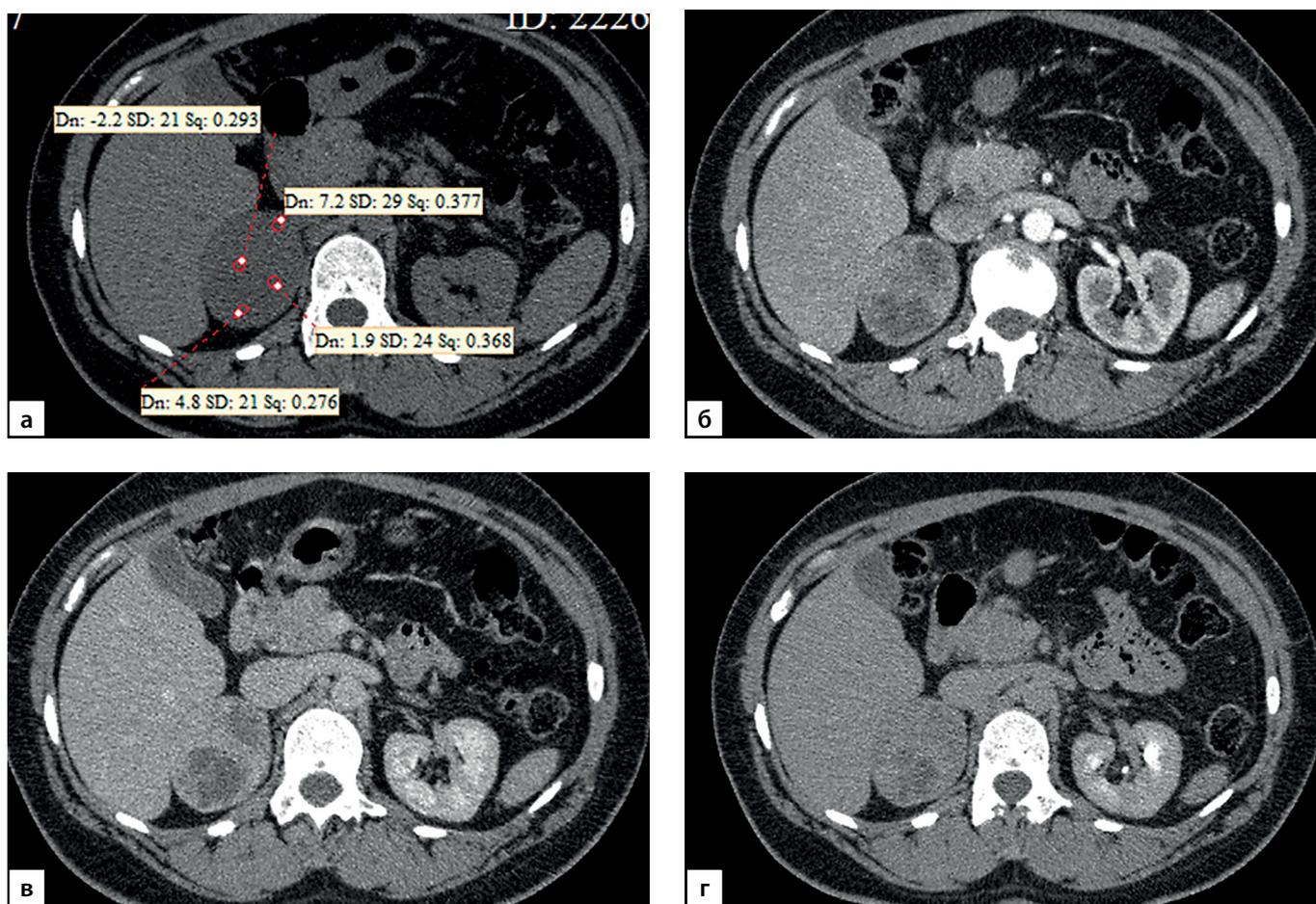
Рисунок 7. Распределение случаев АКР в зависимости от расположения раковой опухоли относительно неизменной ткани надпочечника.



**Рисунок 8.** Компьютерные томограммы пациентки Л., 63 лет с опухолью правого надпочечника размерами до 72 мм, с полиморфными кальцинатами в структуре (стрелка): а — изображение в аксиальной плоскости, нативная фаза сканирования; б — фаза отсроченного сканирования, изображение реформатированное в сагиттальной плоскости.

структуры придавали кальцинаты (рис. 8): в 7 наблюдениях мелкие, до 3 мм, в 8 — более крупные (всего у 15–21,4%), а также кистозные включения правильной (12) и неправильной формы 9 (всего в 21 случае — 30%) и зоны некроза (в 26 наблюдениях — 37,1%). Зоны некроза дифференцировались как участки относительно пониженной денситометрической плотности с нечеткими контурами, с минимальным накоплением контрастного препарата.

Медиана и интерквартильный размах максимальной нативной плотности АКР составили 32,0 (28,0–31,5) HU. Показатели нативной плотности в интервале от +10 до +30 HU отмечены у 22 больных (31,4%) пациентов, от +30 до +40 HU у 37 (52,9%) человек и свыше +40 HU в 10 (14,3%) наблюдениях. Необходимо отметить, что в анализируемых наблюдениях встретился 1 пациент и с меньшей чем +10 HU нативной плотностью опухоли (рис. 9, 10). При выполнении



**Рисунок 9.** Компьютерные томограммы пациентки С., 44 лет с крупной опухолью правого надпочечника размерами (66 мм): а — изображение в аксиальной плоскости, нативная фаза сканирования; образование имеет четкие ровными контуры, умеренно диффузно неоднородную структуру с низкими денситометрическими показателями от +2,2 до +7,2 HU; б — артериальная фаза постконтрастного сканирования; в — венозная фаза; г — фаза отсроченного сканирования. Коэффициент абсолютного вымывания контрастного препарата составил 42%, относительного — 38,1%.

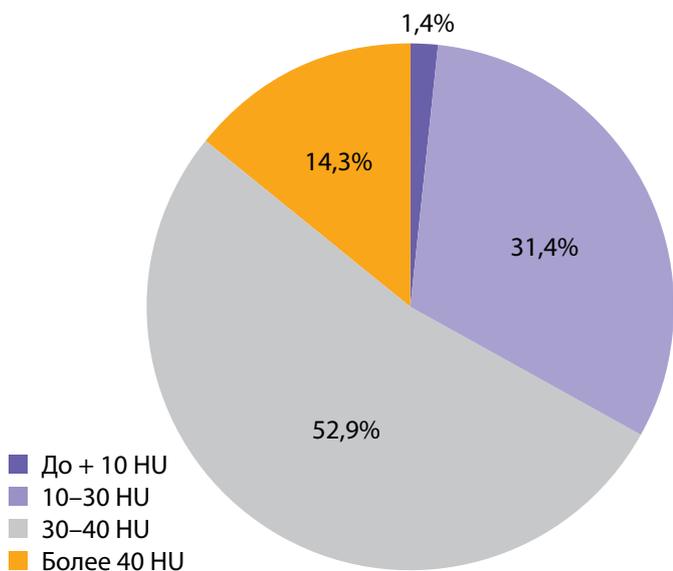


Рисунок 10. Распределение случаев АКР в зависимости от нативной плотности опухоли.

денситометрии сознательно избегали попадания в зону измерения участков некроза, кистозных включений и кальцинатов.

Для сравнения была проведена оценка нативной денситометрической плотности в группе пациентов с аденомами надпочечника (n=564). Медиана нативной денситометрической плотности выявленных аденом составила 10,0 (-5,0-9,9) HU, что статистически значимо меньше плотности АКР, p < 0,001. Сводные данные представлены в таблице 4 и на рисунке 11. 46,6% аденом надпочечников имели нативную денситометрическую плотность менее +10 HU. В остальных наблюдениях (53,4%) нативная плотность аденом превышала +10 HU,

а в каждом десятом случае (13,3%) аденомы имели доконтрастную денситометрическую плотность +30 HU и больше.

Среди пациентов, которым выполнено исследование с внутривенным болюсным контрастированием (n=63), наиболее выраженное накопление контрастного препарата (оценивали по максимальному градиенту накопления и площади контрастированной ткани опухоли) наблюдали в подавляющем большинстве случаев в венозную фазу — у 53 (84,1%), в 6 (9,5%) наблюдениях — в артериальную фазу, и в 3 (4,7%) наблюдениях накопление контраста в артериальную и венозную фазу было сопоставимо по интенсивности. У 51 (80,9%) опухолей на фоне контрастирования отчетливо дифференцировалась «плотная» капсула по периферии.

Показатель абсолютного вымывания контрастного препарата при АКР составил от 10 до 87%, относительно — от 9 до 65% (рис 12).

При размерах раковой опухоли до 40 мм показатель абсолютного вымывания от 10 до 87%, показатель относительного вымывания от 9 до 51%. При размерах АКР до 50 мм показатель абсолютного вымывания от 57 до 79%, показатель относительного вымывания контраста от 36 до 56%. При размерах опухоли свыше 10 см показатель абсолютного вымывания от 41 до 81%, показатель относительного вымывания контраста от 20 до 51%. Таким образом, выявлена обратная зависимость коэффициента вымывания контраста и размеров опухоли.

В 10% наблюдений (7 случаев) при КТ выявлены признаки инвазии опухоли в прилежащие анатомические структуры. Подобная ситуация встречается лишь у пациентов с опухолями большого размера. В 5 случаях при КТ определяется врастание опухоли в нижнюю полую вену (рис. 13), при этом в двух наблюдениях, кроме

Таблица 4. Распределение пациентов с аденомами надпочечников в зависимости от показателей нативной плотности

Показатели плотности (HU)	от -36 до 0	от 0 до +10	от +10 до +20	от +20 до +30	от +30 до +50	Выше +50
Число наблюдений (n=564), %	173 (30,7)	90 (15,9)	10 (19,5)	109 (19,5)	75 (13,3)	7 (0,01)

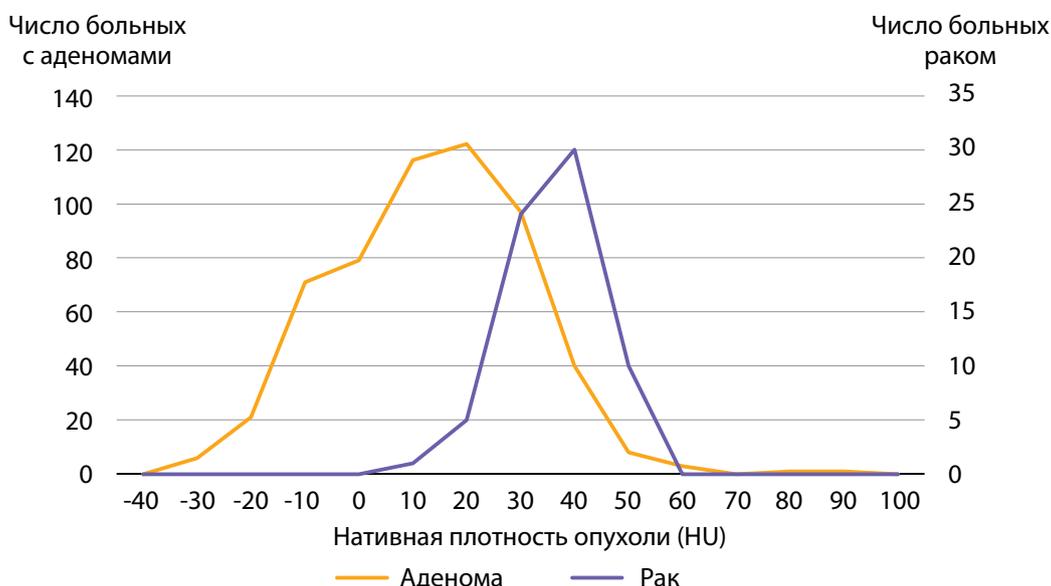


Рисунок 11. Распределение пациентов с аденомами надпочечников и АКР в зависимости от нативной плотности опухоли.

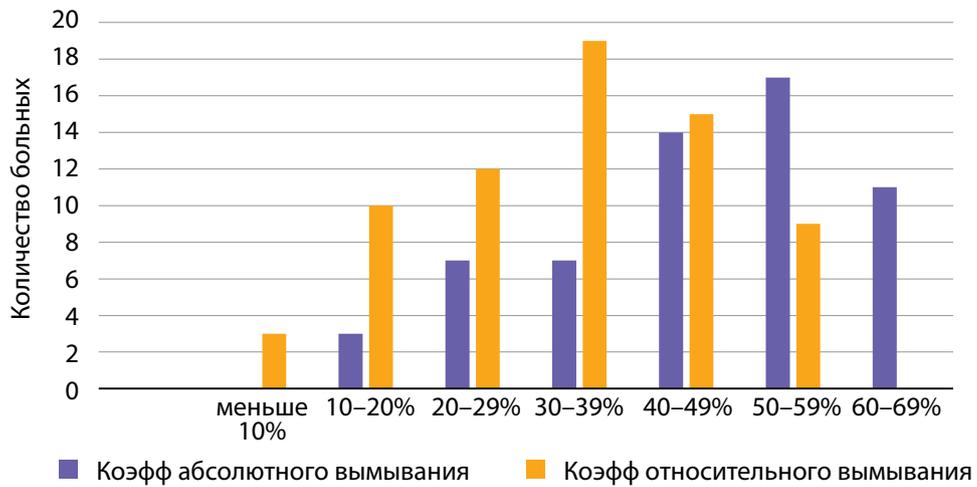


Рисунок 12. Распределение случаев АКР в зависимости от показателей коэффициента вымывания контрастного препарата.

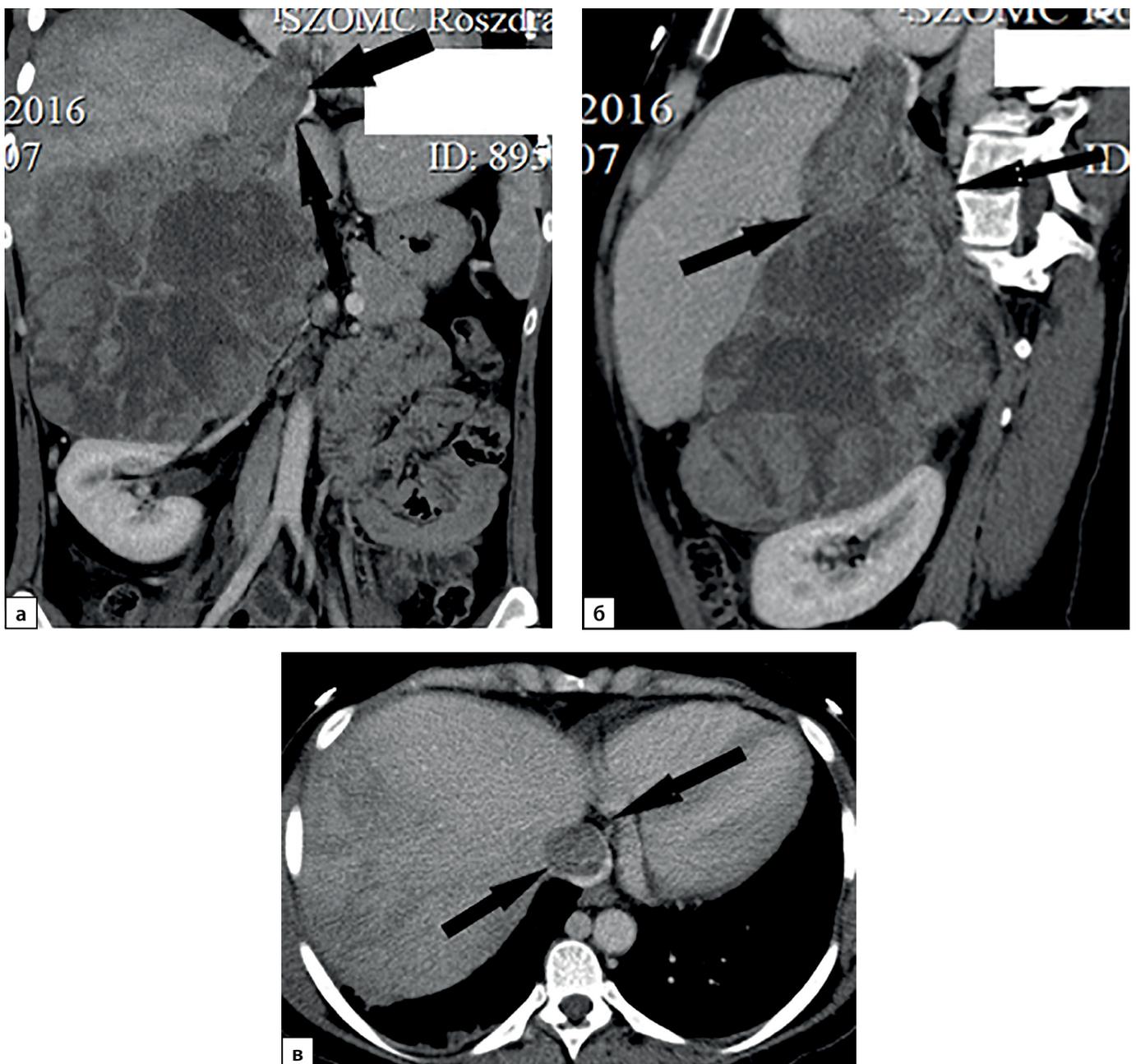


Рисунок 13. Компьютерные томограммы пациентки С., 24 лет, с гигантской опухолью правого надпочечника (165 мм), вызвавшей тромбоз нижней полой вены: а — изображение реформатированное в косой коронарной плоскости, венозная фаза сканирования, опухолевый тромб в нижней полой вене (стрелки), пролабирующий в правое предсердие (стрелки); б — изображение реформатированное в косой сагиттальной плоскости, венозная фаза сканирования; в — венозная фаза, аксиальная плоскость.



**Рисунок 14.** Компьютерные томограммы пациентки М., 41 года, с крупной опухолью правого надпочечника размерами до 90 мм: а — артериальная фаза постконтрастного сканирования, диффузно неравномерное накопление контрастного препарата, зона гиперперфузии в компримированном отделе правой доли печени; б — изображение, реформатированное в косо́й сагиттальной плоскости, венозная фаза сканирования; образование широко прилежит, деформирует нижнюю полую вену (стрелки). Во время операции потребовалось выполнение пластики нижней полой вены вследствие инвазии в последнюю опухоли надпочечника.

поражения вены (рис. 14), отмечена инвазия в ткань печени (1) и почки (1). В двух наблюдениях АКР распространялся на почку (1) и поджелудочную железу (1). В 8,6% наблюдениях (6 случаев) выявлялось увеличение забрюшинных лимфоузлов.

Необходимо отметить, что во всех анализируемых наблюдениях по совокупности изменений (плотность и размеры образования, наличие включений, характерные показатели контрастирования новообразования, инвазия опухоли), выявленных при КТ, позволили нам заподозрить АКР.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Высокая репрезентативность выборок обуславливается тем, что набор участников исследования проводился только в федеральном научном центре, длительное время занимающемся лечением этой категории пациентов и имеющем единый стандартизированный протокол описания компьютерных томограмм.

### Сопоставление с другими публикациями

#### Клиническая значимость результатов

Нам не удалось установить ни одного фенотипического патогномичного признака АКР при контрастном исследовании с внутривенным болюсным контрастированием. Вместе с тем КТ по стандартному протоколу должна быть проведена всем больным с подозрением или выявленным другим способом визуализации новообразованием надпочечников. Контрастное исследование с болюсным введением должно проводиться у всех пациентов в случае наличия денситометрической плотности выше +5 Ед НУ при оценке нативных изображений. Отказ от контрастного исследования возможен только при наличии противопоказаний (аллергическая реакция, непереносимость, патология почек).

### Ограничения исследования

Во избежание систематических и случайных смещений результатов исследования данные КТ анализировались ограниченным числом высококвалифицированных специалистов по стандартизированному алгоритму. При оценке нативной плотности опухолей надпочечника избегали попадания в зоны, содержащие некрозы, кальцинаты и кровоизлияния.

#### Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучение КТ-характеристик феохромоцитом в большой группе пациентов, прошедших обследование в одном медицинском центре.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для АКР наиболее характерны: неоднородная структура опухоли, определяемая при 84,3% исследований; денситометрическая плотность опухолей, выявляемая при нативном сканировании, в интервале от +7,2 НУ до +45 НУ, при этом в  $\frac{3}{4}$  наблюдений (75,5% случаев) нативная плотность была выше +30 НУ; особенности вымывания контраста: показатель абсолютного контрастного вымывания менее 60% (68,6% наблюдений), показатель относительного контрастного вымывания менее 40% (64,6% случаев); размеры опухоли от 3 до 9 см — 75% наблюдений; признаки инвазии в окружающие анатомические структуры (10% случаев).

Первичная диагностика АКР происходит при средних размерах опухоли 7,05 (5,85–7,67) см. Большие размеры опухолей, выявляемые в настоящий момент (в половине наблюдений более 7 см, в четверти наблюдений (25%) более 9 см), свидетельствуют о выявлении заболевания на поздних стадиях, что существенно влияет на прогноз. Диагностика АКР у пациентов с размером опухоли менее 4 см встречается в 8,6% наблюдений, что имеет особое значение в клинической практике.

Несмотря на высокую информативность КТ как метода предоперационной диагностики АКР необходимо

отметить, что все визуализирующие методы исследования косвенно оценивают физические, биохимические и метаболические свойства конкретной опухоли, и окончательное заключение о возможной ее морфологической структуре носит различной степени приближенности вероятностный характер. Поэтому использование исключительно данных КТ для дифференциальной диагностики этих новообразований не представляется возможным. В связи с чем предоперационная диагностика должна быть обязательно дополнена тщательным изучением клинической картины, данных лабораторных исследований и при необходимости должна дополняться позитронно-эмиссионным исследованием, которое, впрочем, также имеет ограничения.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при финансовом обеспечении Санкт-Петербургского Государственного университета.

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

**Участие авторов.** Русаков В.Ф. критерий 1 — существенный вклад в концепцию исследования критерий 2 — написание статьи; Щербатов И.Е.: критерий 1 — существенный вклад в концепцию исследования, критерий 2 — написание статьи; Чинчук И.К.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Савельева Т.В.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Реброва Д.В.: критерий 1 — существенный вклад в концепцию исследования, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Смирнова О.И.: критерий 1 — в получение, анализ данных или

интерпретацию результатов; критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Придвижкина Т.С.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Черников Р.А.: критерий 1 — существенный вклад в концепцию исследования, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Краснов Л.М.: критерий 1 — существенный вклад в концепцию исследования, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Федотов Ю.Н.: критерий 1 — существенный вклад в концепцию исследования, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Федоров Е.А.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Федоров Е.А.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Саблин И.В.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Слепцов И.В.: критерий 1 — существенный вклад в концепцию исследования, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Шихмагомедов Ш.Ш.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Згода Е.А.: критерий 1 — в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, критерий 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

**Благодарности.** Благодарность Перфильевой Марии Сергеевне за помощь в составлении электронной базы данных.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bartolomeo E. *Tabulae anatomicae*. Romae: 1714.
- Fränkel F. Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Arch für Pathol Anat und Physiol und für Klin Med*. 1886;103(2):244-263. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01938677>
- Шингареева Л.А., Байков Д.Э. Рентгеновская компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. — 2018 — Т. 13. — №1. — С. 121-123. [Shingareeva LA, Baykov DE. X-ray computed tomography in the differential diagnosis of adrenal incident. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after NI. Pirogov*. 2018;13(1):121-123. (In Russ.).]
- Калашникова М.Ф., Устюгова А.В. Обследование пациентов с инциденталомой надпочечника // *Клиницист*. — 2008. — №4 — С. 35-40. [Kalashnikova MF, Ustyugova AV. Examination of patients with adrenal incidentaloma. *Clinician*. 2008;4:35-40. (In Russ.).]
- Якубовский С.В., Кондратенко Г.Г., Леонович С.И., Василевич А.П. Совершенствование диагностики и хирургической тактики при инциденталомах надпочечников // *Хирургия. Восточная Европа*. — 2012. — №1. — С. 38-45. [Yakubouski SV, Kondratenko GG, Leonovich SI, Vasilevich AP. Improvement of management protocol in adrenal incidentalomas. *Surgery. Eastern Europe*. 2012;1:38-45 (In Russ.).]
- Котельникова Л.П., Каменева О.С., Дмитриева А.М. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников // *Современные проблемы науки и образования*. — 2008. — №6. — С. 129-132. [Kotelnikova LP, Kameneva OS, Dmitrieva AM. Computed tomography in the differential diagnosis of adrenal incident. *Modern problems of science and education*. 2008;6:129-132. (In Russ.).]
- Белошицкий М.Е., Калинин А.П., Богатырев О.В. и др. Основные принципы диагностики и хирургического лечения случайно выявленных опухолей надпочечников // *Альманах клинической медицины*. — 2007. — №16 — С. 34-38. [Beloshitsky ME, Kalinin AP, Bogatyrev OV, et al. The basic principles of diagnosis and surgical treatment of randomly identified adrenal tumors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2007;16:34-38. (In Russ.).]
- Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR et al. CT time attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am J Roentgenol*. 1998;170(3):747-752. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.170.3.94909682>.
- Pena CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217(3):798-802. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00dc297983>
- Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1163-1168. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2799>

11. Glazer H, Weyman P, Sagel S, et al. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *Am J Roentgenol*. 1982;139(1):81-85. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.139.1.81>
12. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *Am J Roentgenol*. 2011;196(6):706-714. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.10.55402>
13. Майстренко Н.А., Железняк И.С., Ромашченко П.Н., Блюмина С.Г. Компьютерно-томографические технологии в хирургии надпочечников // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. — 2016. — Т. 175. — №1. — С. 30-36. [Maistrenko NA, Zheleznyak IS, Romashchenko PN, Blyumina SG. Computed tomography technologies in adrenal surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(1):30-36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2016-175-1-30-36>
14. Slattery JMA, Blake MA, Kalra MK, et al. Adrenocortical Carcinoma: Contrast Washout Characteristics on CT. *Am J Roentgenol*. 2006;187(1):W21-W24. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1751>
15. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal Mass Imaging with Multidetector CT: Pathologic Conditions, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics*. 2009;29(5):1333-1351. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.295095027>
16. Yilmaz N, Avsar E, Tazegul G, Sari R, Altunbas H, Balci MK. Clinical Characteristics and Follow-Up Results of Adrenal Incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(05):349-356. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1079-4915>
17. Ассоциация онкологов России, Российская Ассоциация Эндокринологов. Клинические рекомендации: Рак коры надпочечника (Адренокортикальный рак). М.: Министерство здравоохранения РФ; 2020. [Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskaia Assotsiatsiia Endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii: Rak kory nadpochechnika (Adrenokortikal'nyi rak)*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF; 2020. (In Russ.)].
18. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
19. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol*. 1998;171(1):201-204. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.171.1.9648789>
20. Курьянов Д.П., Гилязутдинова И.А. Возможности лучевой диагностики опухолей надпочечников // *Практическая медицина*. — 2006. — Т. 17. — №3. — С. 19-21. [Kuryanov DP, Gilyazutdinova IA. Possibilities of radiation diagnosis of adrenal tumors. *Practical Medicine*. 2006;17(3):19-21. (In Russ.)].
21. Солдатова Т.В. Дифференциальная диагностика случайно выявленных опухолей надпочечника // *Международный эндокринологический журнал* — 2011. — Т. 40. — №8. — С. 77-84. [Soldatova TV. Differential diagnosis of randomly detected adrenal tumors. *Int J Endocrinol*. 2011;40(8):77-84. (In Russ.)].
22. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Курьянов Д.П. Клинико-лучевая диагностика опухолей надпочечников // *Практическая медицина*. — 2007. — Т. 21. — №2. С. 13-16. [Gilyazutdinov IA, Khasanov RS, Kuryanov DP. Clinical and radiation diagnostics of adrenal tumors. *Practical Medicine*. 2007;21(2):13-16. (In Russ.)].
23. Трофимова Т.Н., Смоленцева Н.В., Ворохобина Н.В., и др. Возможности лучевых методов исследования в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников различного гистологического строения // *Медицинская визуализация*. — 2004. — №1. — С. 68-74. [Trofimova TN, Smolentseva NV, Vorokhobina NV, et al. The possibilities of radiation research methods in the differential diagnosis of adrenal incidentalomas of various histological structures. *Medical imaging*. 2004;1:68-74. (In Russ.)].
24. Бельцевич Д. Г., Солдатова Т. В., Кузнецов Н. С., и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №6. — С. 3-8. [Beltsevich DG, Soldatova TV, Kuznetsov NS, et al. Differential diagnosis of adrenal incident. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(6):3-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20115763-8>
25. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian registry for adrenal cortical carcinoma: Analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. *Surgery*. 1996;119(2):161-170. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80164-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80164-4)
26. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1992;112(6):963-970; discussion 970-971.
27. Søreide JA, Brabrand K, Thoresen SØ. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. *World J Surg*. 1992;16(4):663-667. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02067349>
28. Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, Yacoub I. Adrenal myelolipoma. *Am J Roentgenol*. 1996;166(2):395-400. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.166.2.8553954>
29. Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №4. — С. 39-44. [Molashenko NV, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Diagnosis and differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):39-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2016439-44>
30. Комисаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченко А.Н. Опыт комбинированного лечения больных адренокортикальным раком // *Онкология*. — 2005. — Т. 7. — №3. — С. 264-266. [Komissarenko IV, Rybakov SI, Kvachenko AN. Experience of combined treatment of patients with adrenocortical cancer. *Oncology*. 2005;7(3):264-266. (In Russ.)].
31. Soyer P, Pelage J-P, Dufresne A-C, et al. CT of Abdominal Wall Implantation Metastases After Abdominal Percutaneous Procedures. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22(6):889-893. doi: <https://doi.org/10.1097/00004728-199811000-00009>
32. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Коваленко Е.И. Спорные вопросы и негативные тенденции в диагностике и хирургическом лечении случайно выявленных опухолей надпочечников // *Хирургия*. — 2005. — №6. — С. 11-14. [Vetshev PS, Ippolitov LI, Vetshev SP, Kovalenko EI. Controversial issues and negative trends in the diagnosis and surgical treatment of randomly identified adrenal tumors. *Surgery*. 2005;6:11-14. (In Russ.)].
33. Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(1):34-46. doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3282f301fd>
34. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, et al. Chemical Shift MR Imaging of the Adrenal Gland: Principles, Pitfalls, and Applications. *RadioGraphics*. 2016;36(2):414-432. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2016150139>
35. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Компьютерно-томографическая характеристика образований надпочечников // *Международный эндокринологический журнал*. — 2015. — Т. 70. — №6. — С. 57-61. [Alimukhamedova HA, Khalimova ZY. Computer tomographic characteristics of adrenal gland formations. *Int J Endocrinol*. 2021;70(6):57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.6.70.2015.72642>
36. Бритвин Т.А., Калинин А.П., Пирогов Д.А. Адренокортикальный рак (Современное состояние проблемы) // *Сибирский медицинский журнал*. — 2008. — №6. — С. 13-19. [Britvin T.A., Kalinin A.P., Pirogov D.A. Adrenocortical cancer (Current state of the problem). *Siberian Medical Journal*. 2008;6:13-19. (In Russ.)].
37. Eghrari M, McLoughlin MJ, Rosen IE, et al. The Role of Computed Tomography in Assessment of Tumoral Pathology of the Adrenal Glands. *J Comput Assist Tomogr*. 1980;4(1):71-77. doi: <https://doi.org/10.1097/00004728-198002000-00014>
38. Petersenn S, Richter P-A, Broemel T, et al. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):415-422. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0916>
39. Stigliano A, Chiodini I, Giordano R, et al. Management of adrenocortical carcinoma: a consensus statement of the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2016;39(1):103-121. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0349-9>
40. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, et al. Characteristics of Adrenal Incidentalomas in a Large, Prospective Computed Tomography-Based Multicenter Study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J*. 2018;59(4):501. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.4.501>
41. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1206-1217. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17758>
42. Cuevas C, Raske M, Bush WH, et al. Imaging Primary and Secondary Tumor Thrombus of the Inferior Vena Cava: Multi-Detector Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2006;35(3):90-101. doi: <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2006.02.006>

43. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical Carcinomas and Adrenal Pheochromocytomas: Mass and Enhancement Loss Evaluation at Delayed Contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2005;234(2):479-485. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2342031876>
44. Dickson PV, Kim L, Yen TWF, et al. Evaluation, Staging, and Surgical Management for Adrenocortical Carcinoma: An Update from the SSO Endocrine and Head and Neck Disease Site Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3460-3468. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6749-2>
45. Hussain S, Belldegrin A, Seltzer S, Richie J, Gittes R, Abrams H. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: predictive indices on computed tomography. *Am J Roentgenol*. 1985;144(1):61-65. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.144.1.61>
46. Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. Adrenal Imaging: A Comprehensive Review. *Radiol Clin North Am*. 2012;50(2):219-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2012.02.009>
47. Араблинский А.В., Сидорова Ю.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников // *Сибирский онкологический журнал*. — 2011. — Т. 25. — №2 — С. 21-41. [Arablinsky AV, Sidorova YuV. Computer and magnetic resonance tomography in the diagnosis of adrenal diseases. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;25(2):21-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24835/10.24835/1607-0763-995>
48. Бурякина С.А., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н. и др. Инциденталомы надпочечника. Часть 1. Компьютерная томография инциденталомы надпочечника: возможности и сложности дифференциальной диагностики // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №12. — С. 185-194. [Buryakina SA, Tarbaeva NV, Volevodz NN, et al. Adrenal incidentaloma. Part 1. Computed tomography of adrenal incidentaloma: the possibilities and difficulties of differential diagnosis. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):84-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200451>
49. Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., и др. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №1. — С. 48-56. [Molashenko NV, Iukina Mlu, Soldatova TV, et al. Adrenal masses (diagnosis and differential diagnosis). *Problems of Endocrinology*. 2010;56(1):48-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056148-56>
50. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, et al. Minor Morphologic Abnormalities of Adrenal Glands at CT: Prognostic Importance in Patients with Lung Cancer. *Radiology*. 2005;235(2):517-522. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2352031708>
51. Fishman E, Deutch B, Hartman D, et al. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *Am J Roentgenol*. 1987;148(3):531-535. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.148.3.531>
52. Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, Haider MA. Comparison of CT Histogram Analysis and Chemical Shift MRI in the Characterization of Indeterminate Adrenal Nodules. *Am J Roentgenol*. 2006;187(5):1303-1308. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1022>
53. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. *Clin Radiol*. 2012;67(1):38-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2011.03.023>
54. Chiche L, Dousset B, Kieffer E, Chapuis Y. Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava: Presentation of a 15-patient series and review of the literature. *Surgery*. 2006;139(1):15-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.014>
55. Sangwaiya MJ, Boland GWL, Cronin CG, et al. Incidental Adrenal Lesions: Accuracy of Characterization with Contrast-enhanced Washout Multidetector CT—10-minute Delayed Imaging Protocol Revisited in a Large Patient Cohort. *Radiology*. 2010;256(2):504-510. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.10091386>
56. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal Mass Imaging with Multidetector CT: Pathologic Conditions, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics*. 2009;29(5):1333-1351. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.295095027>
57. Halefoglu AM, Bas N, Yasar A, Basak M. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: A prospective study. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):643-651. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.12.010>
58. Krestin GP, Steinbrich W, Friedmann G. Adrenal masses: evaluation with fast gradient-echo MR imaging and Gd-DTPA-enhanced dynamic studies. *Radiology*. 1989;171(3):675-680. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.171.3.2717737>
59. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic Features of Prognostic Significance in Adrenocortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(3):202-206. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-198903000-00004>

Рукопись получена: 25.11.2021. Одобрена к публикации: 25.04.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Щербаков Илья Евгеньевич**, к.м.н. [Ilya E. Shcherbakov, MD, PhD]; адрес: Санкт-Петербургский Государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия, Набережная реки Фонтанка, д. 154 [address: Fontanka emb, 154, St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-0464>; e-mail: [ies77post@gmail.com](mailto:ies77post@gmail.com)

**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](mailto:rusvf@mail.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](mailto:dr.chinchuk@bk.ru)

**Савельева Татьяна Вячеславовна** [Tatyana V. Savelyeva, MD]; e-mail: [taleon76@yandex.ru](mailto:taleon76@yandex.ru); SPIN-код: 9740-6360; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2846-4056>

**Придвижжина Татьяна Сергеевна** [Tatyana S. Pridvizhkina, MD, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7056-5977>; e-mail: [pts1971@mail.ru](mailto:pts1971@mail.ru)

**Логинова Ольга Ивановна** [Olga I. Loginova, MD, PhD] ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-4895>; e-mail: [olga7.smirnova@gmail.com](mailto:olga7.smirnova@gmail.com)

**Реброва Дина Владимировна**, к.м.н. [Dina V. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; SPIN-код: 6284-9008; e-mail: [endocrinology@list.ru](mailto:endocrinology@list.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](mailto:yaddd@yandex.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](mailto:krasnov.surg@mail.ru)

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

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

**Саблин Илья Владимирович** [Ilya V. Sablin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-4580>;

eLibrary SPIN: 5479-0942; e-mail: [sablin\\_ilya@mail.ru](mailto:sablin_ilya@mail.ru)

**Слепцов Илья Валерьевич**, д.м.н. [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD]; e-mail: [newsurgery@yandex.ru](mailto:newsurgery@yandex.ru);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; SPIN-код: 2481-4331

**Шихмагомедов Шамиль Шамсудинович** [Shamil S. Shihmagomedov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-6306>;

e-mail: [shihmagomedov@yandex.ru](mailto:shihmagomedov@yandex.ru)

**Згода Екатерина Александровна** [Ekaterina A. Zgoda]; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3500-2826>;

e-mail: [kateryna.zgoda@gmail.com](mailto:kateryna.zgoda@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Русаков В.Ф., Щербakov И.Е., Чинчук И.К., Савельева Т.В., Реброва Д.В., Логинова О.И., Придвижкина Т.С., Черников Р.А., Краснов Л.М., Федотов Ю.Н., Федоров Е.А., Саблин И.В., Слепцов И.В., Шихмагомедов Ш.Ш., Згода Е.А. Диагностическая значимость компьютерной томографии в комплексном обследовании больных с аденокортикальным раком // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 13-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12846>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Rusakov VF, Shcherbakov IE, Chinchuk IK, Savelyeva TV, Rebrova DV, Loginova OI, Pridvzhkina TS, Chernikov RA, Krasnov LM, Fedotov YN, Fedorov EA, Sablin IV, Sleptsov IV, Shikmagomedov ShSh, Zgoda EA. Diagnostic value of ct in examination of patients with adrenal cancer. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):13-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12846>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРИПАРАТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ



© А.К. Еремкина<sup>1</sup>, А.М. Горбачева<sup>1\*</sup>, В.А. Ененко<sup>2</sup>, Е.Е. Литвинова<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Клиника «Семейная», Москва, Россия

Частота хронического послеоперационного гипопаратиреоза при выполнении тотальной паратиреоидэктомии по поводу вторичного и третичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, по данным различных авторов, может достигать 20% и более. На фоне приема активных метаболитов витамина D, препаратов кальция не всегда удается достичь целевых значений кальция, поэтому возникает необходимость применения заместительной терапии рекомбинантным паратгормоном. Единственным препаратом данного ряда, одобренным и разрешенным Американским Агентством по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) и зарегистрированным в Российской Федерации, является терипаратид. Однако он зарегистрирован как анаболический антиостеопоретический препарат и не показан для лечения хронического гипопаратиреоза. Применение терипаратида при послеоперационном гипопаратиреозе у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом в Российской Федерации, ранее не изучалось, лимитированы данные по этому вопросу и в зарубежной литературе. Тем не менее это потенциальный вариант лечения гемодиализных пациентов с хроническим гипопаратиреозом и тяжелыми костными нарушениями. В настоящей статье будут рассмотрены 2 клинических случая, демонстрирующих возможности заместительной и анаболической терапии терипаратидом в данной когорте больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гемодиализ; гипопаратиреоз; терипаратид; остеопороз; клинический случай.

## EXPERIENCE IN USING TERIPARATIDE FOR THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS

© Anna K. Eremkina<sup>1</sup>, Anna M. Gorbacheva<sup>1\*</sup>, Valeriya A. Enenko<sup>2</sup>, Elena E. Litvinova<sup>1</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>«Semeynaya» Clinic, Moscow, Russia

The frequency of chronic postoperative hypoparathyroidism after total parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal failure, according to various authors, can reach 20% or more. Prescribing active metabolites of vitamin D and calcium it is not always sufficient for achievement of target goals. This dictates the need for replacement therapy with recombinant parathyroid hormone. Teriparatide is the only drug of this series approved by the American Food and Drug Administration (FDA) and registered in the Russian Federation. However, it is registered as an anabolic anti-osteoporotic drug and is not indicated for the treatment of chronic hypoparathyroidism. The use of teriparatide in postoperative hypoparathyroidism in patients receiving renal replacement therapy with programmed hemodialysis in the Russian Federation has not been previously studied. Data on this issue is also limited in foreign literature. However, it is a potential treatment option for hemodialysis patients with chronic hypoparathyroidism and severe bone disorders. In this article, we present 2 clinical cases of substitution and anabolic therapy with teriparatide in this cohort of patients.

**KEYWORDS:** hemodialysis; hypoparathyroidism; teriparatide; osteoporosis; case reports.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) — системное нарушение костно-минерального гомеостаза, обусловленное ХБП и проявляющееся одним из следующих признаков или их комбинацией: отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена и развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), нарушениями обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или прочности, внескелетной кальцификацией [1].

Распространенность ВГПТ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, в Европе и Австралии варьируется от 30 до 49%; в Северной и Южной Америке составляет порядка 54%, в Индии — 28%, в Японии — 11,5% [2]. По результатам международного проспективного когортного исследования Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) с 2012 по 2015 гг., включающего 20 612 пациентов в 543 учреждениях [3], самый низкий уровень интактного паратгормона (иПТГ) в сыворотке крови у пациентов на гемодиализе (600 пг/мл) был выявлен в Японии (1%),



самый высокий — в Саудовской Аравии (27%) и России (30%), промежуточные показатели чаще регистрировались в странах Европы (8–21%).

Медикаментозная терапия ВГПТ направлена на достижение ключевых терапевтических целей — профилактику/коррекцию гиперфосфатемии, поддержание целевых показателей альбумин-скорректированного кальция, иПТГ, 25(OH) витамина D, для чего используется большой пул лекарственных средств. Однако при длительной декомпенсации заболевания и гиперплазии околотитовидных желез (ОЩЖ) с узловой трансформацией и моноклональным ростом эти меры не способны замедлить прогрессирование ВГПТ [4, 5], что приводит к резистентности к медикаментозной терапии и потребности в хирургическом лечении [6]. Для таких пациентов паратиреоидэктомия (ПТЭ) становится методом выбора [7, 8], при этом оптимальным объемом оперативного вмешательства является субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией ОЩЖ [9].

Учитывая большой объем ПТЭ, одним из самых частых его осложнений является послеоперационный гипопаратиреоз. По данным различных авторов [10–12], частота стойкого гипопаратиреоза после субтотальной паратиреоидэктомии колеблется в пределах от 2% до 17%; при выполнении тотальной ПТЭ частота гипопаратиреоза может превышать 20%. Риск развития данных осложнений коррелирует с квалификацией хирурга, а также с уровнем сложности выполняемой операции [13–15].

Для достижения нормокальциемии у пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом, в том числе находящихся на гемодиализе, применяются активные метаболиты витамина D и препараты кальция. Современные рекомендации указывают на необходимость поддержания концентрации альбумин-скорректированного кальция для данной когорты больных в ниже-нормальном диапазоне или даже несколько ниже референсных значений при отсутствии клинических проявлений гипокальциемии. Данная рекомендация основана на целесообразности профилактики низкообменной формы почечной остеодистрофии, представляющей собой один из основных факторов риска переломов костей.

Несмотря на меры профилактики, не всегда удается добиться стабилизации параметров кальций-фосфорного обмена и адекватного костного обмена у пациентов с терминальной стадией ХБП и стойким гипопаратиреозом, что диктует необходимость применения заместительной терапии рекомбинантным ПТГ.

На сегодняшний день в клиническую практику внедрены два препарата этого класса: терипаратид (Forsteo®; Eli Lilly and Company, США; рекомбинантная 1–34 N-концевая последовательность человеческого ПТГ) и рекомбинантный паратгормон (Natpara®; pПТГ 1–84, Takeda, Япония). Также разработан препарат — аналог паратгормонподобных пептидов абалопаратид (Tymlos®; Radius Health, США). pПТГ 1–84 — единственный препарат, зарегистрированный для терапии хронического гипопаратиреоза [16–18]. Однако данное лекарственное средство, так и не прошедшее регистрацию в Российской Федерации, в сентябре 2019 г. было отозвано производителем с рынка из-за проблем со шприц-ручкой [19].

Терипаратид разрабатывался и зарегистрирован как анаболический антиостеопоротический препарат,

и он не одобрен для лечения хронического гипопаратиреоза. Тем не менее имеется ряд клинических исследований, доказывающих его эффективность для лечения пациентов с различными формами хронического гипопаратиреоза без ХБП, проявляющимися в снижении потребности в препаратах кальция и витамина D, улучшении профиля кальциемии, кальциурии, микроархитектоники костной ткани и качества жизни [20].

Отдельно стоит упомянуть сложность диагностики и лечения костных нарушений при ХБП С3–5D. Так, ранее считалось, что оценка минеральной плотности костной ткани при помощи рентгеновской денситометрии не позволяет предсказывать остеопоротические переломы у пациентов с ХБП С3–5D, однако в редакции рекомендаций KDIGO 2017 г. денситометрия рассматривается уже как достаточно достоверный способ диагностики патологии костной ткани. Своеобразным золотым стандартом диагностики является биопсия костной ткани, однако ее рекомендовано применять в случае, если результаты смогут повлиять на принятие клинических решений (как, например, в случае диагностики адинамической костной болезни) [21].

Работы, посвященные применению терипаратида при послеоперационном гипопаратиреозе у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, сильно лимитированы. Так, в Российской Федерации ранее не было описано ни одного клинического случая. Тем не менее это потенциальный вариант анаболического лечения пациентов со стойким послеоперационным гипопаратиреозом и тяжелыми костными нарушениями у пациентов с терминальной стадией ХБП. В настоящей статье будут рассмотрены 2 клинических случая, демонстрирующих возможности заместительной и анаболической терапии терипаратидом в данной когорте больных.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

### Клинический случай 1.

Пациентка В., 56 лет, длительно наблюдалась по поводу двустороннего нефролитиаза, хронического пиелонефрита. В 2004 г. по экстренным показаниям начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом. Резкое повышение уровня ПТГ до 1000 пг/мл было отмечено с 2009 г., проводилось лечение активными метаболитами витамина D, периодически цинакальцетом. 18.06.2014 ввиду стойкой декомпенсации ВГПТ (ПТГ до 1500 пг/мл) и значимой гиперплазии четырех ОЩЖ проведена тотальная ПТЭ. В послеоперационном периоде развился хронический гипопаратиреоз, назначалась терапия альфакальцидолом, препаратами кальция, фосфат-биндерами. При этом часто фиксировались гипокальциемические эпизоды и выраженная гиперфосфатемия, которая ограничивала назначение препаратов витамина D.

### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

В июне 2018 г. впервые была госпитализирована в отделение патологии околотитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На момент поступления пациентка принимала альфакальцидол

0,5 мкг 3 раза в неделю, карбонат кальция (порошок) 2 г/сут, севеламер 2400–3200 мг/сут. Концентрация кальция в диализирующем растворе на момент поступления — 1,25 ммоль/л. При поступлении отмечались клинические признаки гипокальциемии. В анализах крови уровень альбумин-скорректированного кальция составил 2,07 ммоль/л, также отмечались гиперфосфатемия (2,23 ммоль/л), снижение ПТГ до 16 пг/мл. На фоне коррекции терапии с назначением 0,25 мкг/сут альфакальцидола, 2400 мг/сут севеламера, 3000 мг/сут карбоната кальция (таблетированных форм), 1200 МЕ/сут колекальциферола достигнуты целевые показатели (кальций, скорректированный на альбумин, 2,13 ммоль/л, фосфор 1,49 ммоль/л). Динамика показателей кальциево-фосфорного обмена и маркеров костной резорбции представлена в таблице 1.

В ходе госпитализации пациентке впервые была проведена остеоденситометрия: диагностирован выраженный остеопороз поясничного отдела позвоночника и лучевой кости (табл. 2). По данным рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника компрессионные переломы не определялись (рис. 1). Из дополнительных факторов риска развития остеопо-

роза у пациентки имела место ранняя менопауза с 40 лет (заместительную гормональную терапию не получала).

#### Лечение

С учетом высокого риска переломов и наличия хронического гипопаратиреоза была инициирована терапия терипаратидом в дозе 20 мкг/сут.

Дополнительным фактором, обуславливавшим необходимость назначения терипаратида, стало наличие внескелетной кальцификации. Так, при эхокардиографии выявлялось уплотнение с включениями кальция стенок корня и восходящего отдела аорты, кольца и створок аортального клапана, створок митрального клапана.

К сожалению, в связи с проблемами в получении терипаратида инъекции препарата выполнялись с некоторыми пропусками — с ноября 2018 г. по март 2019 г., и затем в течение года с марта 2019 г. по апрель 2020 г. Параллельно продолжался прием альфакальцидола 0,25 мкг/сут, карбоната кальция в дозах 1500–3000 мг/сут (3000 мг — вне терапии терипаратидом), севеламера 2400 мг/сут. На фоне инъекций терипаратида удавалось достичь стойкой нормокальциемии, нормофосфатемии (см. табл. 1). Субъективно пациентка отмечала улучшение

Таблица 1. Показатели сывороточных концентраций кальция, фосфора и маркеров костной резорбции пациентки В.

	05.07.18	11.05.19	22.11.19	13.02.20	21.05.20	02.06.20
Кальций общий, ммоль/л (2,15–2,55)	2,07	2,11	2,11	2,31	1,64	2,13
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л (2,15–2,55)	2,07	-	-	-	1,69	2,07
Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	2,23	1,8	1,06	0,94	2,08	1,86
ЩФ, Ед/л (50–150)	228	-	-	-	252	117
Остеокальцин, нг/мл (11–43)	300	-	-	-	-	266,7
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл (0,01–0,69)	1,75	-	-	-	-	1,53

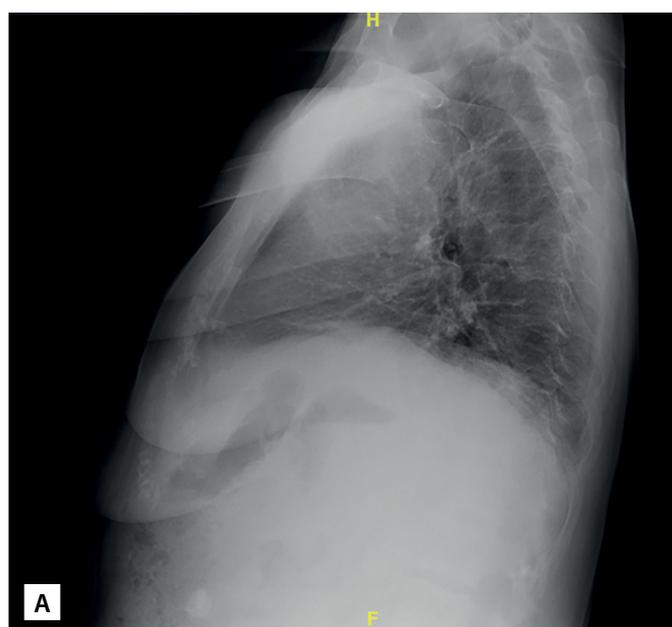


Рисунок 1. Рентгенография позвоночника пациентки В.: грудного (А) и поясничного (В) отделов в боковой проекции. Пояснения в тексте.

Таблица 2. Динамика минеральной плотности костей пациентки В.

Дата	МПК в поясничном отделе позвоночника, Т-критерий (SD)				
	L1	L2	L3	L4	L1-L4
Июнь 2018 г.	-2,5	-2,7	-2,2	-3,2	-2,6
Июнь 2020 г.	<b>-2,0</b>	-2,0	-1,8	-2,6	-2,1
	МПК в бедренной кости, Т-критерий (SD)				
	Neck	Wards	Troch	Total	
Июнь 2018 г.	-1,7	-1,8	-1,9	-1,6	
Июнь 2020 г.	-1,4	-1,6	-1,8	-1,5	
	МПК в дистальном отделе лучевой кости, Т-критерий (SD)				
	Radius UD	Radius 33%	Radius total		
Июнь 2018 г.	-4,2	-4,6	-5,1		
Июнь 2020 г.	-4,7	-5,0	-5,4		

общего состояния, уменьшение болей в костях, спине, расширение двигательной активности. Переломов за время терапии не возникло. На фоне отмены терипаратида в мае 2020 г. вновь развились гипокальциемия и гиперфосфатемия.

#### Исход и результаты последующего наблюдения

Повторная госпитализация в отделение в июне 2020 г. К ведущим жалобам при поступлении относились затруднение при самостоятельном передвижении в связи с болезненностью в правой пяточной области, выраженная общая слабость. На момент поступления концентрация кальция в диализирующем растворе составляла 1,5 ммоль/л. По результатам рентгеновской денситометрии (через 16 мес от начала терапии терипаратидом) была отмечена значительная положительная динамика минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, умеренная отрицательная динамика в левой лучевой кости (см. табл. 2). Компрессионные переломы исключены по данным рентгенографии.

Из анамнеза стало известно, что в апреле 2020 г. возникли жалобы на боли в покое в мышцах правой голени и стопе, раневой дефект правой стопы. По данным проведенного обследования (ангиография, транскutánная оксиметрия) была диагностирована окклюзия поверхностных бедренных артерий с развитием критической ишемии обеих конечностей вследствие атеросклероза, кальцификации артерий нижних конечностей. 29.04.2020 выполнена баллонная ангиопластика подколенной, передней большеберцовой, поверхностной бедренной и малоберцовой артерий справа, впоследствии пациентка получала двойную антитромботическую терапию. Несмотря на проведенное лечение, в июне 2020 г. снова появились признаки перемежающейся хромоты и раневой дефект правой стопы. При осмотре определялся сухой некроз пяточной области Wagner II справа. По данным дуплексного сканирования артерий нижних конечностей были выявлены стеноз обеих поверхностных бедренных артерий (до 80%), окклюзия артерий голени с обеих сторон, ввиду отсутствия критической ишемии нижних конечностей, а также низкой ожидаемой эффек-

тивности повторной баллонной ангиопластики было рекомендовано наблюдение в динамике.

Учитывая положительную динамику основных показателей минерального обмена, прогрессирующую внескелетную кальцификацию, пациентке было рекомендовано продолжить терапию терипаратидом в дозе 20 мкг п/к ежедневно в комбинации с альфакальцидолом (0,25 мкг/сут), карбонатом кальция (1000–1500 мг/сут), севеламером (2400 мг/сут) и колескальциферолом 1000 МЕ/сут.

#### Клинический случай 2.

Пациентка А., 41 год, впервые поступила в отделение патологии околощитовидных желез в сентябре 2017 г. с жалобами на боли в суставах, мышцах, периодически возникающие судороги в кистях и стопах, снижение роста на 10 см в течение 1,5–2 лет. При осмотре обращала на себя внимание выраженная кифосколиотическая деформация позвоночника. Из анамнеза известно, что в возрасте 2 лет у пациентки были выявлены пузырно-мочеточниковый рефлюкс и хронический рецидивирующий пиелонефрит; в 1987 г. перенесла операцию по поводу стриктуры уретры; в 1989 г. оперирована по поводу пузырно-мочеточникового рефлюкса. 19.09.2001 г. планово переведена на заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

Повышение сывороточной концентрации ПТГ отмечала с 2011 г. (максимально до 1817 пг/мл), гиперплазия ОЩЖ диагностирована в 2016 г. Проводилась терапия цинакальцетом, препаратами активного и нативного витамина D без достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена. Пациентка перенесла множественные низкоэнергетические переломы — обеих ключиц, правой лучевой кости, ребер, шейки левой бедренной кости. Также в анамнезе был асептический некроз шеек обеих бедренных костей, по поводу которого проводилось двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов. Эндопротезирование левого сустава осложнилось перипротезным переломом и потребовало повторного хирургического вмешательства.

В связи с резистентностью к консервативной терапии, тяжелыми костными нарушениями в октябре 2017 г.

Таблица 3. Динамика сывороточных показателей минерального обмена пациентки А.

	18.09.2017	Хирургическое лечение 03.10.2017			Начало терапии терипаратидом — апрель 2019 г.	12.05.2019	01.09.2019	27.09.2019	02.10.2019	03.09.2020	07.09.2020	10.09.2020
		05.10.2017	29.06.2018	04.07.2018								
Кальций общий, ммоль/л (2,15–2,55)	2,05	1,56	1,65	1,76		1,91	1,89	1,93	2,46	2,23	3,09	2,83
Кальций ионизированный, ммоль/л (1,03–1,29)	1,02	0,78										
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л (2,15–2,55)	2,13	1,62	1,65	1,78			1,89	2,46	2,19	3,03	2,73	
Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	1,54		0,75	0,9		0,79	0,89	0,95	0,95	2,03	1,03	1,17
ПТГ, пг/мл (15–65)	3395	8,05	48,23							15,49		
ЩФ, Ед/л (50–150)	2071		180					229		78		
Остеокальцин, нг/мл (11–43)			168					125,5		232,3		
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл (0,01–0,69)			1,22					2,05		2,19		

в выполнена тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ в мышцу левого предплечья. В послеоперационном периоде у пациентки развилась острая гипокальциемия (кальций общий 1,56 ммоль/л, кальций ионизированный 0,78 ммоль/л), потребовавшая проведения инфузионной терапии с глюконатом кальция. В последующем переведена на терапию по схеме альфакальцидол 2 мкг/сут, колекальциферол 2000 МЕ/сут, ацетат кальция 1300–1500 мг/сут, гидроксикарбонат магния 705 мг/сут с умеренной положительной динамикой (табл. 3). Концентрация кальция в диализирующем растворе на момент госпитализации в 2018 г. составляла 1,75 ммоль/л.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При госпитализации в 2018 г. установлен диагноз хронического гипопаратиреоза в стадии декомпенсации (альбумин-скорректированный кальций 1,65 ммоль), снижение сывороточной концентрации ПТГ сохранялось и после перевода пациентки на гемодиализ с концентрацией кальция в диализирующем растворе 1,25 ммоль/л. При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции в июле 2018 г. выявлена деформация по типу «рыбьих» позвонков, компрессионные переломы тел ThX (35% потери МПК), ThIX (40%), ThVIII (65%), ThVII (68%) позвонков и потеря МПК в задних третях тел поясничных позвонков максимально до 37% (рис. 2 А, В).

#### Лечение

Принимая во внимание высокий риск развития переломов, пациентке с хроническим гипопаратиреозом и выраженной гипокальциемией в качестве базальтер-

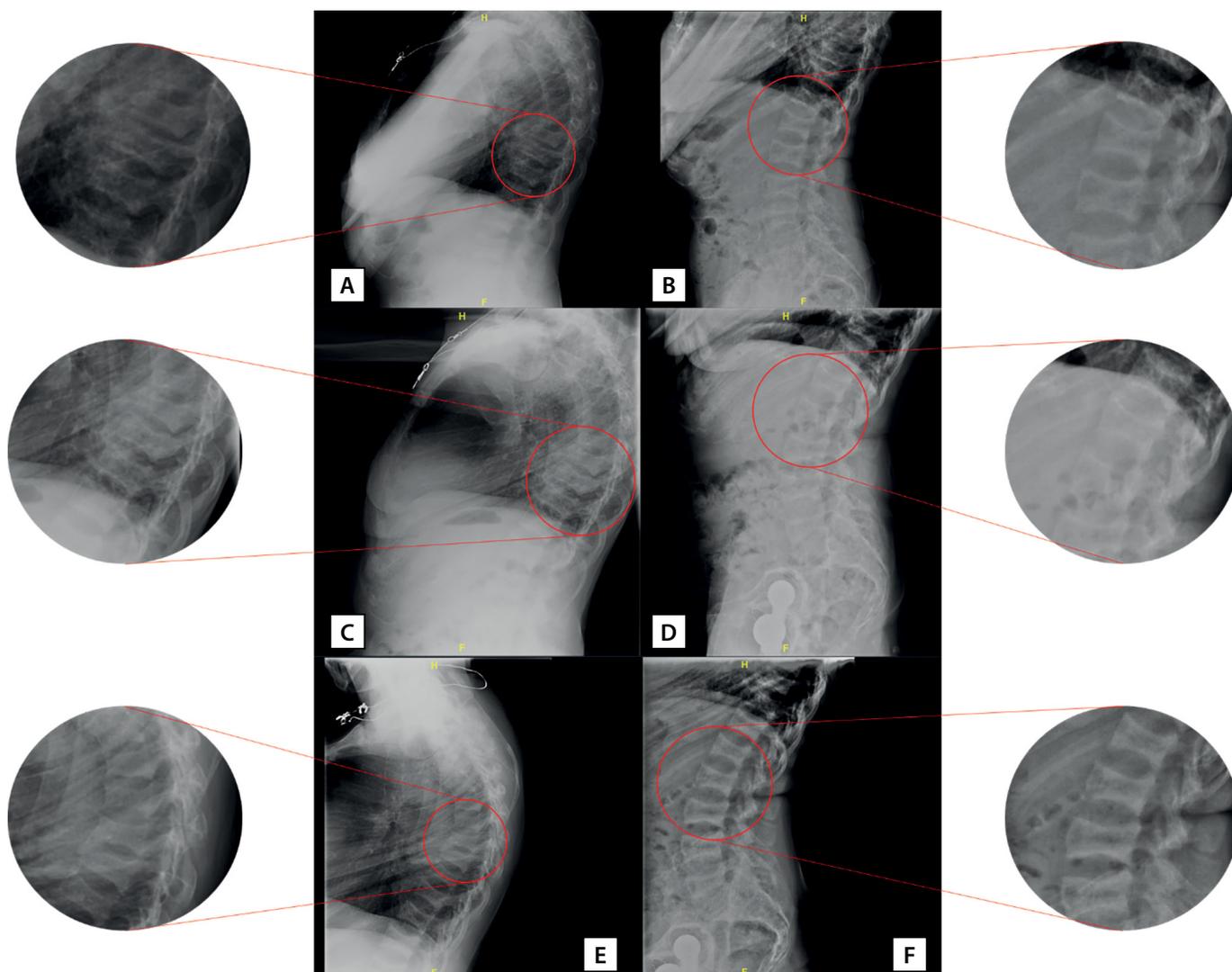
нативного метода лечения был рекомендован терипаратид. Продолжен гемодиализ с концентрацией кальция в диализирующем растворе 1,25 ммоль/л. С апреля 2019 г. пациентка проводила регулярные инъекции препарата в дозе 20 мкг/сут в сочетании с альфакальцидолом 1 мкг/сут, карбонатом кальция 3 г/сут, колекальциферолом 2000 МЕ/сут. На этом фоне отмечалось значимое улучшение общего самочувствия (уменьшение слабости, мышечных судорог), лабораторных показателей (табл. 3), прироста МПК (табл. 4).

Осенью 2019 г. при рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции определялись компрессионные переломы с ThVI до ThX (15–29% потери массы, преимущественно вентрально/каудально), LIII и LV (25–30% потери массы в дорсальных третях позвонков) (рис. 2 С, D). По результатам эхокардиографии 01.10.2019 определялись признаки кальцификации кольца и створок аортального и митрального клапанов. Ранее эхокардиография пациентке не выполнялась.

Учитывая хороший эффект по результатам DEXA, сохранение тенденции к гипокальциемии (низкоцелевой уровень кальция), было принято решение продолжить терапию терипаратидом.

#### Исход и результаты последующего наблюдения

Контрольное обследование проведено в сентябре 2020 г. Кроме терипаратида, на момент поступления пациентка получала карбонат кальция 3000 мг/сут, альфакальцидол 1 мкг/сут, колекальциферол 2000 МЕ/сут. На этом фоне была зафиксирована гиперкальциемия, что потребовало снижения дозы альфакальцидола до 0,5 мкг/сут в междулиазисные дни, карбоната кальция — до 2000 мг/сут.



**Рисунок 2.** Рентгенография позвоночника пациентки А.: грудной (А, С, Е) и поясничный (В, D, F) отделы в боковых проекциях. А и В — июль 2018 г., С и D — сентябрь 2019 г., Е и F — сентябрь 2020 г. Пояснения в тексте.

Для коррекции гиперфосфатемии инициирована терапия севеламером в дозе 2400 мг/сут.

По результатам рентгенденситометрии сохранялась положительная динамика прироста МПК в лучевой кости (см. табл. 4). Обращал на себя аномальный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника. При контрольной рентгенографии отмечено снижение высоты тел ThXII (16% потери массы), ThXI (14%), ThX (23%), ThIX (20%), ThVIII (49%), ThVII (45%), ThVI (43%), ThV (44%), LV (32%), LIV (26%), LIII (22%), LII (18%), LI (15%) позвонков (рис. 2 Е, F). Однако на рентгенограммах отмечалось появление симптома «сэндвича» (или «джемпера регбиста») — значимое утолщение кортикального слоя в телах позвонков. С одной стороны, была отмечена отрицательная динамика в виде появления дополнительного снижения высоты тел ранее поврежденных и прежде интактных позвонков. С другой стороны, учитывая выраженную кифотическую деформацию позвоночника пациентки, указанные изменения могли быть следствием как усиления степени кифоза, так и боковой ротации отдельных позвонков. По решению врачебной комиссии в связи с отсутствием альтернативных методов лечения остеопороза у данной пациентки рекомендовано продолжить инъекции тери-

паратида в течение последующих 6 мес (до достижения суммарного срока в 2 года).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение минеральных и костных нарушений у пациентов с хроническим гипопаратиреозом и терминальной стадией почечной недостаточности представляет сложную проблему и требует персонализированного подхода.

Терипаратид не зарегистрирован для лечения хронического гипопаратиреоза, однако вопрос о его назначении активно встает при сочетании недостаточной функции ОЩЖ и тяжелого остеопороза [22]. Анаболический эффект терипаратида на кости особенно актуален для пациентов на гемодиализе с послеоперационным гипопаратиреозом, для которых крайне распространены костные нарушения по типу низкообменной почечной остеодистрофии. По данным F. Barreto и соавт., остеопороз регистрируется у 46% диализных пациентов [23], при этом применение антирезорбтивных препаратов зачастую невозможно из-за выраженной гипокальциемии и низкого костного метаболизма.

**Таблица 4.** Динамика минеральной плотности костей пациентки А. Сентябрь 2017 г. — до паратиреоидэктомии (Hologic); июнь 2018 г. — 8 мес после паратиреоидэктомии, до начала терапии терипаратидом (Hologic); октябрь 2019 г. — суммарно 6 терапии терипаратидом (Hologic); сентябрь 2020 г. — суммарно 18 мес терапии терипаратидом (Lunar iDXA).

Дата	МПК в поясничном отделе позвоночника, Z-критерий (SD)				
	L1	L2	L3	L4	L1-L4
Сентябрь 2017 г.	-1,9	-2,7	-3,9	-4,2	-3,3
Июнь 2018 г.	0,1	-0,9	-2,4	-2,2	-1,5
Октябрь 2019 г.	0,6	0,4	-0,1	0,2	0,2
Сентябрь 2020 г.	3,6	3,4	3,9	3,9	3,8

Дата	МПК в дистальном отделе лучевой кости, Z-критерий (SD)		
	Radius UD	Radius 33%	Radius total
Сентябрь 2017 г.	-0,9	-3,8	-2,9
Июнь 2018 г.	-0,4	-3,3	-2,1
Октябрь 2019 г.	0,8	-1,9	-0,7
Сентябрь 2020 г.	3,2	-1,9	-0,3

У описанных нами пациенток на фоне ежедневных инъекций терипаратида удалось достичь целевых значений альбумин-скорректированного кальция и фосфора. Кроме того, с учетом этиопатогенетического действия терипаратида [24, 25], данная терапия ожидаемо сопровождалась снижением доз пероральных препаратов кальция и витамина D, что особенно важно для пациентов с внескелетной кальцификацией

В течение первых месяцев терапии терипаратидом происходит стимуляция остеоида костными многоклеточными единицами, при этом образование кости значительно превышает ее резорбцию [26, 27]. После инициации терапии рекомбинантным ПТГ у пациентки В. определялась положительная динамика МПК в осевых отделах скелета (до уровня остеопении), переломы отсутствовали. У пациентки А. через 18 мес терапии показатели МПК характеризовались аномально высокими значениями, однако это могло быть обусловлено не только развитием новых компрессионных переломов, но и ротацией отдельных позвонков в сочетании с увеличением минеральной плотности кортикального слоя. Представленные клинические случаи демонстрируют важность комплексной оценки состояния костной ткани, включая проведение традиционной рентгенографии. При возникновении новых переломов при рентгеноденситометрии могут определяться «ложно завышенные» показатели, не отражающие истинную динамику костного обмена. Кроме того, при подозрении на возникновение новых компрессионных переломов у пациентов с выраженной кифосколиотической деформацией необходимо проводить рентгенографию не только в боковой, но и в прямой проекции для оценки степени ротации отдельных позвонков. Необходимо отметить, что у пациентки А. фиксировалось увеличение толщины кортикального слоя, что, вероятно, можно расценить как следствие применения терипаратида. В ряде исследований был продемонстрирован анаболический эффект терипаратида на кортикальный компонент крупных трубчатых костей (бедренная, плечевая), губчатой подвздошной

кости. Однако количество работ, посвященных влиянию терипаратида на кортикальный компонент позвонков, ограничено, хотя это тоже может иметь важное значение в поддержании механической прочности позвоночника в целом [28].

Сен и соавт. продемонстрировали, что ежедневное введение терипаратида в течение 18 мес обезьянам супотолгус, подвергшимся овариэктомии, сопровождалось увеличением толщины кортикальной оболочки поясничных позвонков. И это увеличение было связано с повышением их прочности при сжатии [29].

Безусловно, для оценки состояния костной ткани у пациентов с МКН-ХБП золотым стандартом остается проведение биопсии, однако данный метод диагностики был недоступен для наших пациентов. Вероятно, эффективность терипаратида в предотвращении новых переломов в данной группе пациентов сильно зависит от сроков назначения препарата (до развития множественных низкоэнергетических переломов). Однако этот вопрос остается открытым.

Результаты первых 6 мес лечения у наших пациентов в целом сопоставимы с данными открытого проспективного исследования Сейка D. и соавт. [30]. Через полгода лечения терипаратидом в дозе 20 мкг в сочетании с препаратами кальция и активными метаболитами витамина у 7 гемодиализных пациентов был достигнут значительный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника ( $0,885 \pm 0,08$  против  $0,914 \pm 0,09$  г/см<sup>2</sup>,  $p < 0,02$ ), положительная тенденция в шейке бедренной кости ( $0,666 \pm 0,170$  против  $0,710 \pm 0,189$  г/см<sup>2</sup>,  $p = 0,18$ ). При дополнительном анализе ежемесячных изменений МПК статистически значимые изменения были зафиксированы как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра ( $p < 0,02$ ).

Примечательно, что в литературе встречается только 1 публикация, Sumida K. и соавт. [31], в которой проводилась оценка изменений в лучевой кости у гемодиализных пациентов, получавших терипаратид. Всего было включено 22 пациента с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом и низкой костной массой,

инъекции терипаратида выполнялись в дозе 56,5 мкг 1 раз в неделю в течение 2 лет. Согласно полученным результатам, МПК увеличилась только в поясничном отделе позвоночника (на  $3,3 \pm 1,9\%$  через 24 нед терапии, на  $3,0 \pm 1,8\%$  через 48 нед терапии). В шейке бедра и дистальной трети лучевой кости определялась тенденция к снижению МПК, однако эти изменения не достигли статистической значимости.

Умеренная отрицательная динамика в лучевой кости у пациентки В. может быть обусловлена несколькими причинами. В исследовании женщин с тяжелым постменопаузальным остеопорозом без ХБП и ежедневным приемом терипаратида в дозе 20 мкг [32] значительная потеря МПК в дистальной трети лучевой кости по сравнению с исходным уровнем определялась на 18 и 24 мес терапии. Это объясняется особенностями самой ткани: ремоделирование в кортикальной кости происходит с образованием «корковой пористости» — своеобразных пустот, которые могут занижать значения МПК при денситометрии [27]. Кроме того, для ПТГ-опосредованного костеобразования необходимо механическая нагрузка на кость, активирующая клетки-предшественницы надкостницы [33–35]. Это подтверждается исследованием Cohen A. и соавт. [36]. В данном исследовании значительное увеличение МПК наблюдалось в дистальной части большеберцовой кости, но отсутствовало в дистальном отделе лучевой кости. Таким образом, необходимо продолжить наблюдение для оценки отсроченного влияния терипаратида на лучевую кость.

У гемодиализных пациентов практически в 90% случаев [37, 38] возникают специфические изменения сердечно-сосудистой системы вследствие эктопической кальцификации и кальцифилаксии как в исходе ВГПТ, так и на фоне массивной терапии препаратами кальция и активных метаболитов витамина D [39–42]. В представленных нами случаях у обеих пациенток диагностирован кальциноз сердечных клапанов без образования гемодинамически значимых стенозов. Кроме того, пациентка В. перенесла баллонную ангиопластику артерий нижних конечностей ввиду мультифокального атеросклероза и выраженной кальцификации сосудов. После реваскуляризации полного разрешения симптомов не отмечалось, сохранялась окклюзия задней большеберцовой артерии. В данном случае применение терипаратида может иметь дополнительные преимущества в замедлении процессов кальцификации как за счет уменьшения нагрузки препаратами кальция и метаболитами витамина D, так и за счет прямых эффектов препарата. В исследовании на мышцах с сахарным диабетом и дефицитом рецепторов липопротеинов низкой плотности было показано, что ежедневные инъекции терипаратида приводят к снижению степени кальцификации как аортального, так и сердечного клапана. Также было обнаружено, что терипаратид увеличивает экспрессию остеопонтина — мощного циркулирующего ингибитора кальцификации [43].

В нашем исследовании пациенты не отмечали побочных реакций, что учитывалось в принятии решения о продолжении терапии рекомбинантным ПТГ. По данным литературы, наиболее часто при использовании терипаратида отмечались ортостатическая гипотензия, головокружение и судороги в ногах; тошнота и головная боль,

транзиторная гиперкальциемия, носящая дозозависимый характер [31, 44, 45]. В настоящее время имеется ограничение в допустимой длительности применения препарата до 24 мес, что связано с противоречивыми результатами исследований на животных [45, 46]. В работе Vahle J.L. и соавт. были зафиксированы случаи остеосаркомы у крыс при применении препарата более 2 лет. При этом следует отметить, что за более чем 10-летний период назначения терипаратида в США и Европе ни одного случая остеосаркомы у человека зарегистрировано не было. Использование терипаратида у детей с генетически детерминированным гипопаратиреозом в течение 10 лет также не сопровождалось развитием остеосаркомы [47].

У обеих пациенток на фоне комбинированной терапии улучшилось общее самочувствие, расширилась физическая активность. Это подтверждает выводы исследователей о том, что терипаратид снижает инвалидизацию и улучшает качество жизни у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом [30, 48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терипаратид может быть рассмотрен в качестве патогенетической заместительной и анаболической антиостеопоротической терапии у пациентов с МКН-ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом и имеющих хронический послеоперационный гипопаратиреоз. Использование препарата возможно по жизненным показаниям в случае отсутствия альтернативных методов лечения. На фоне терапии требуется комплексная оценка не только параметров кальций-фосфорного обмена, но и состояния костной ткани, включая традиционную рентгенографию. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для оценки безопасности и эффективности назначения терипаратида в отношении данной когорты больных.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790168-2).

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

**Участие авторов.** Еремкина А.К. — концепция и дизайн исследования, получение и интерпретация результатов; написание рукописи; Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, получение и интерпретация результатов; написание рукописи; Ененко В.А. — получение и интерпретация результатов; написание рукописи; Литвинова Е.Е. — получение и интерпретация результатов; внесение в рукопись существенных правок; Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, получение и интерпретация результатов; внесение в рукопись существенных правок. 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.

**Согласие пациента.** Пациенты подписали добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>
- Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, et al. International Burden of Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism: A Systematic Review of the Literature and Available Data. *Int J Nephrol.* 2015;2015:1-15. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/184321>
- Cozzolino M, Shilov E, Li Z, et al. Pattern of Laboratory Parameters and Management of Secondary Hyperparathyroidism in Countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America. *Adv Ther.* 2020;37(6):2748-2762. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01359-1>
- Rodríguez M, Caravaca F, Fernandez E, et al. Parathyroid function as a determinant of the response to calcitriol treatment in the hemodialysis patient. *Kidney Int.* 1999;56(1):306-317. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00538.x>
- Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74(3):276-288. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002287>
- Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(S3):130-135. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/11.supp3.130>
- Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек // *Остеопороз и остеопатии.* — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 63-68. [Egshatyan LV, Mokrisheva NG, Rozhinskaya LY. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(2):63-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017263-68>.
- Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., и др. Лечение вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к альфакальцидолу, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом // *Эндокринная хирургия.* — 2012. — Т. 6. — №2. — 27-41. [Egshatyan LV, Rozhinskaya LY, Kuznetsov NS, et al. The treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients' refractory to alfacalcidol. *Endocrine Surgery.* 2012;6(2):27-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2012-2-27-41>
- Slatopolsky E, Delmez JA. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* 1991;15(6):745-750. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01665309>
- Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg.* 2001;233(1):65-69. doi: [10.1097/0000658-200101000-00011](https://doi.org/10.1097/0000658-200101000-00011)
- Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2003;387(9-10):348-354. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-002-0322-x>
- Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2000;135(2):142-147. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.2.142>
- Bergenfels A, Jansson S, Mårtensson H, et al. Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg.* 2007;392(4):445-451. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0097-6>
- Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol.* 2007;121(3):237-241. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215106003501>
- Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5136-5147. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01010>
- Palui R, Das RR, Roy A, et al. Parathyroid Hormone Replacement versus Oral Calcium and Active Vitamin D Supplementation in Hypoparathyroidism: A Meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(2):206-214. doi: [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_579\\_19](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_579_19)
- Tay Y-KD, Tabacco G, Cusano NE, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5601-5610. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00893>
- Takeda Issues US Recall of NATPARA® (parathyroid hormone) for Injection Due to the Potential for Rubber Particulate [Internet]. 2019. Available from: <https://www.takeda.com/en-us/newsroom/news-releases/2019/takeda-issues-us-recall-of-natpara-parathyroid-hormone-for-injection-due-to-the-potential-for-rubber-particulate/> [cited 20.02.2022]
- Гребенникова Т.А., Ларина И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с неконтролируемой гипокальциемией в сочетании с тяжелым остеопорозом // *Остеопороз и остеопатии.* — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 37-40. [Grebennikova TA, Larina II, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Clinical case of teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2016;19(3):37-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016337-40>
- Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(3):227-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.009>
- Fuss CT, Burger-Stritt S, Horn S, et al. Continuous rhPTH (1-34) treatment in chronic hypoparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2020;2020(1):1-59. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0009>
- Barreto DV, Barreto F de C, de Carvalho AB, et al. Association of Changes in Bone Remodeling and Coronary Calcification in Hemodialysis Patients: A Prospective Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(6):1139-1150. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.024>
- Brandi ML. Hypoparathyroidism: the hormone replacement therapy is close. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012;7(3):255-257. doi: <https://doi.org/10.1586/eem.12.14>
- Rejmark L, Sikjaer T, Underbjerg L, Mosekilde L. PTH replacement therapy of hypoparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1529-1536. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2230-4>
- Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV, et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone.* 2009;45(6):1053-1058. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.091>
- Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Kregge JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone.* 2014;67(5):246-256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.07.014>
- Fujihara R, Mashiba T, Yoshitake S, et al. Weekly teriparatide treatment increases vertebral body strength by improving cortical shell architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone.* 2019;121(5):80-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.006>
- Chen P, Jerome CP, Burr DB, et al. Interrelationships Between Bone Microarchitecture and Strength in Ovariectomized Monkeys Treated With Teriparatide. *J Bone Miner Res.* 2007;22(6):841-848. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070310>
- Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of Hemodialysis-Associated Adynamic Bone Disease with Teriparatide (PTH1-34): A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(3):221-226. doi: <https://doi.org/10.1159/000316708>
- Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1441-1450. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3377-6>
- Kleerekoper M, Greenspan SL, Lewiecki EM, et al. Assessing the Effects of Teriparatide Treatment on Bone Mineral Density, Bone Microarchitecture, and Bone Strength. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(11):e90. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01757>
- Chang H, Knothe Tate ML. Concise review: the periosteum: tapping into a reservoir of clinically useful progenitor cells. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(6):480-491. doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0056>

34. Frey SP, Jansen H, Dohr S, et al. Immunohistochemical and Molecular Characterization of the Human Periosteum. *Sci World J*. 2013;2013(4):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/341078>
35. Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone*. 2004;35(5):1003-1012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.07.014>
36. Cohen A, Boutroy S, Stein E, et al. High resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT) detects improved trabecular volumetric BMD and microarchitecture in premenopausal women with idiopathic osteoporosis treated with teriparatide. *J Bone Miner Res*. 2011;S1:S359-S360. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.564>
37. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int*. 1995;48(3):820-826. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1995.356>
38. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor - how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(S11):16-19. doi: [https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl\\_1.16](https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_1.16)
39. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation*. 1998;98(13):1302-1306. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.13.1302>
40. Cardús A, Panizo S, Parisi E, et al. Differential Effects of Vitamin D Analogs on Vascular Calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):860-866. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070305>
41. Wolisi GO, Moe SM. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2005;18(4):307-314. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.18407.x>
42. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — С. 40-46. [Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa, Kuznecov NS. Sosudistaya ka'lcifikacziya i vozmozhnosti ee korrkczii u paczientov s terminal'noj stadij khronicheskoy bolezni pochek. *E'ffektivnaya farmakoterapiya*. 2011;40-46. (In Russ.)].
43. Shao J-S, Cheng S-L, Charlton-Kachigian N, et al. Teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem*. 2003;278(50):50195-50202. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M308825200>
44. Tashjian AH, Chabner BA. Commentary on Clinical Safety of Recombinant Human Parathyroid Hormone 1-34 in the Treatment of Osteoporosis in Men and Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res*. 2002;17(7):1151-1161. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.7.1151>
45. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002;30(3):312-321. doi: <https://doi.org/10.1080/01926230252929882>
46. Burr DB, Hirano T, Turner CH, et al. Intermittently Administered Human Parathyroid Hormone(1-34) Treatment Increases Intracortical Bone Turnover and Porosity Without Reducing Bone Strength in the Humerus of Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *J Bone Miner Res*. 2001;16(1):157-165. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.1.157>
47. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2680-2688. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2464>
48. Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M, et al. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. *Clin Interv Aging*. 2016;11(1):1653-1659. doi: <https://doi.org/10.2147/CIAS.120175>

Рукопись получена: 03.03.2022. Одобрена к публикации: 30.05.2022. Опубликовано online: 40.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, [address: 11, Dm.Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: [gorbacheva.anna@endocrincentr.ru](mailto:gorbacheva.anna@endocrincentr.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; SPIN-код: 4568-4179

**Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, Ph.D.]**; e-mail: [eremkina.anna@endocrincentr.ru](mailto:eremkina.anna@endocrincentr.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660

**Ененко Валерия Анатольевна [Valeriya A. Enenko, MD]**; e-mail [valeriya.enenko.94@mail.ru](mailto:valeriya.enenko.94@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-7988>

**Литвинова Елена Евгеньевна [Elena E. Litvinova, MD]**, e-mail [litvinova.elena@endocrincentr.ru](mailto:litvinova.elena@endocrincentr.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4830-0152>

**Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]**; e-mail: [parathyroid.enc@gmail.com](mailto:parathyroid.enc@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Еремкина А.К., Горбачева А.М., Ененко В.А., Литвинова Е.Е., Мокрышева Н.Г. Опыт применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 30-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13075>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Eremkina AK, Gorbacheva AM, Enenko VA, Litvinova EE, Natalia G. Mokrysheva NG Experience in using teriparatide for the treatment of postoperative hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):30-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13075>

## АДИПСИЧЕСКИЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПОСЛЕ ТРАНССПЕНОИДАЛЬНОГО УДАЛЕНИЯ СТЕБЕЛЬНО-ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ КРАНИОФАРИНГИОМЫ



© Л.И. Астафьева<sup>1</sup>, И.Н. Бадмаева<sup>1\*</sup>, Ю.Г. Сиднева<sup>1,2</sup>, И.С. Клочкова<sup>1</sup>, Д.В. Фомичев<sup>1</sup>, И.В. Чернов<sup>1</sup>, П.Л. Калинин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Представленный клинический случай демонстрирует редкую патологию диэнцефальной области — адипсический несахарный диабет (АНД) с развитием тяжелой гипернатриемии у женщины 58 лет после эндоскопического трансназального трансспеноидального удаления стебельно-интравентрикулярной краниофарингиомы. АНД у пациентки диагностирован на основании гипернатриемии (150–155 ммоль/л), полиурии (до 4 л в сутки) и отсутствия чувства жажды. На фоне терапии десмопрессином и адекватного восполнения жидкости в послеоперационном периоде отмечена нормализация водно-электролитного баланса. Однако самостоятельное прекращение пациенткой терапии десмопрессином после выписки из стационара и отсутствие адекватного потребления жидкости на фоне полиурии привели к выраженной гипернатриемии (155–160 ммоль/л) и грубым психическим нарушениям.

Пациенты с АНД нуждаются в строгом мониторинге клинического состояния и параметров водно-электролитного баланса, в назначении фиксированных доз десмопрессина, а также в адекватном восполнении жидкости.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** центральный несахарный диабет; адипсический несахарный диабет; гипернатриемия; жажда; адипсия; краниофарингиома; десмопрессин.

## ADIPSIC DIABETES INSIPIDUS AFTER TRANSSPHENOIDAL SURGERY FOR SUPRASELLAR INTRAVENTRICULAR

© Ludmila I. Astafyeva<sup>1</sup>, Inna N. Badmaeva<sup>1\*</sup>, Yuliya G. Sidneva<sup>1,2</sup>, Irina S. Klochkova<sup>1</sup>, Dmitry V. Fomichev<sup>1</sup>, Ilya V. Chernov<sup>1</sup>, Pavel L. Kalinin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (CRIEPST), Moscow, Russia

Presented case demonstrates a rare diencephalic pathology — adipsic diabetes insipidus (ADI) with severe hypernatremia in a 58-year-old woman after transsphenoidal removal of stalk intraventricular craniopharyngioma. ADI was diagnosed because of hypernatremia (150–155 mmol/L), polyuria (up to 4 liters per day) and absence of thirst. Normalization of water-electrolyte balance occurred on the background of desmopressin therapy and sufficient hydration in postoperative period. After release from the hospital, the patient independently stopped desmopressin therapy and did not consume an adequate amount of fluid of the background of polyuria. This led to severe hypernatremia (155–160 mmol/L) and rough mental disorders.

Patients with ADI need closely monitoring of medical condition and water-electrolyte parameters, appointment of fixed doses of desmopressin and adequate hydration.

**KEYWORDS:** central diabetes insipidus; adipsic diabetes insipidus; hypernatremia; thirst; adipsia, craniopharyngioma; desmopressin.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Краниофарингиома (КФ) — редкая эмбриональная опухоль с низкой гистологической степенью (ВОЗ), развивающаяся из остатков краниофарингеального протока в хиазмально-селлярной области. Частота встречаемости этих опухолей составляет 1,2–4,6% [1]. Общая выживаемость пациентов с КФ высока (87–95%), однако качество жизни часто ухудшается из-за последствий, обусловленных анатомической близостью к гипоталамо-гипофизарной области и зрительному перекресту [2].

Несахарный диабет (НД) — это наиболее распространенное послеоперационное нарушение после хирур-

гического лечения КФ, частота его развития составляет 60–96% [2–4].

У пациентов с КФ и НД более высокий показатель смертности, чем у пациентов без НД [5]. Вероятно, это ассоциировано с более частым поражением гипоталамических структур, а также тяжелой диснатриемией. В редких случаях развивается адипсический НД. Аномалии жажды могут привести к опасным для жизни электролитным и метаболическим последствиям, что увеличивают смертность у пациентов с КФ [2, 4].

Представленный клинический случай демонстрирует адипсический НД с развитием тяжелой гипернатриемии и грубых психических нарушений после эндоскопического



трансназального трансфеноидального удаления стебельно-интравентрикулярной КФ.

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 3., 58 лет, 09.11.2021 поступила в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ с жалобами на ухудшение зрения.

Из анамнеза: указанные жалобы беспокоили в течение года. В 2015 г. пациентке проведена левосторонняя нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака почки, T1aN0M0. Также известно, что около 10 лет назад диагностирован сахарный диабет 2 типа. За 6 мес до поступления перенесла инфекцию COVID-19.

Гинекологический анамнез: 2 беременности, закончившиеся срочными родами путем кесарева сечения. Постменопауза с 53 лет.

При поступлении состояние удовлетворительное. Пациентка не предъявляла жалоб на жажду, учащенное мочеиспускание. Диурез не учитывался. Рост 167 см. Вес 95 кг. ИМТ 34,06 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределение преимущественно равномерное. АД 130/80 мм рт.ст., ЧСС — 78 в минуту. Неврологический статус и психическое состояние без особенностей.

При нейроофтальмологическом обследовании выявлены признаки воздействия на зрительный путь на основании головного мозга. Vis OD=1,0, Vis OS=1,0, сужение поля зрения в височной половине OD, концентрическое сужение поля зрения OS.

В гормональном анализе крови гипопитуитарных нарушений выявлено не было (табл. 1). В биохимическом анализе крови отмечена умеренная гипернатриемия 148 ммоль/л (референсный интервал 136–145). В клиническом анализе мочи удельная плотность составила 1013 г/л. Показатели углеводного обмена компенсированы на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов (гликлазид 60 мг, линаглиптин 5 мг и метформин 1000 мг), гликированный гемоглобин 6,7%.

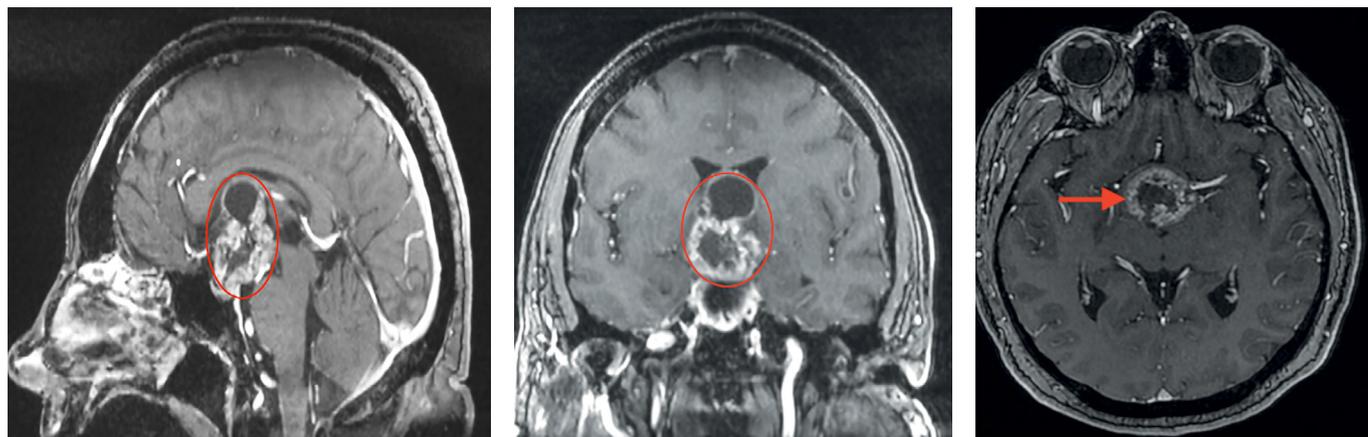
При проведении МРТ головного мозга выявлена солидно-кистозная супраселлярная КФ с интравентрикулярным распространением, вовлечением стебля гипофиза (рис. 1).

10.11.2021 проведено эндоскопическое трансназальное удаление стебельно-интравентрикулярной КФ. В ходе операции обнаружен солидный и кистозный компоненты опухоли, происходящей из стебля гипофиза. После вынужденного пересечения стебля гипофиза и мобилизации опухоли она была удалена крупными фрагментами, включая практически всю капсулу. Остались небольшие фрагменты капсулы, которые были плотно спаяны с дном 3 желудочка и хиазмой зрительных нервов. После удаления основного объема опухоли визуализирован III желудочек, межталамическое сращение.

По данным послеоперационного КТ-исследования осложнений не выявлено. Гистологическое исследование подтвердило адамантиномоподобную КФ, WHO Grade I, с выраженной глиальной капсулой.

В 1-е сутки после операции отмечалось повышение уровня натрия до 155 ммоль/л (референсный интервал 136–145 ммоль/л). Пациентка предъявляла жалобы на головную боль, отмечался эпизод психомоторного возбуждения, потребовавший дополнительного назначения седатирующей терапии. Получала дексаметазон, антипсихотические и противоэпилептические препараты (кветиапин, аминокислоту, вальпроат натрия). При контроле гормонального анализа на фоне отмены дексаметазона был диагностирован пангипопитуитаризм: вторичный гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипогонадизм, дефицит соматотропного гормона (табл. 1). Была назначена терапия гидрокортизоном в дозе 30 мг в сутки и левотироксином натрия 100 мкг в сутки. В качестве сахароснижающей терапии применялся инсулин короткого действия, впоследствии была переведена на базис-болюсную инсулинотерапию, на этом фоне гликемия 7–12 ммоль/л. На 2-е сутки после операции по данным учета диуреза объем выпитой жидкости составил 1000 мл, выделенной — 2300 мл. Уровень натрия 150–155 ммоль/л, осмоляльность крови 323 мОсм/л (референсный интервал 280–295 мОсм/л). Несмотря на это, произвольной потребности в приеме жидкости пациентка не испытывала.

В связи с отсутствием у пациентки полидипсии при увеличенном объеме выделенной жидкости, стойкой гипернатриемии диагностирован адипсический НД. Назначен десмопрессин 0,1 мг 2 раза в сутки, с дополнительным



**Рисунок 1.** МРТ пациентки 3. до операции. Визуализируется солидно-кистозная супраселлярная краниофарингиома с интравентрикулярным распространением, вовлечением стебля гипофиза (обозначена и указана стрелкой).

Таблица 1. Лабораторные показатели пациента.

Показатель	Результат до операции	Результат после операции	Результат на 28 сутки после операции на фоне отмены гормональной терапии	Референсный интервал	Единицы измерения
ТТГ	1,4	0,3	0,2	0,35–4,94	мМЕ/мл
Т4 свободный	11,8	8,5	9,7	9,0–19,0	пмоль/л
Т3 свободный	3,8	3,1	2,92	3,5–6,5	пмоль/л
Кортизол	256	27	31	101–536	нмоль/л
Пролактин	546	450	352	110–562	мкМЕ/мл
ЛГ	-	0,1	0,1	5,16–61,99	Ед/л
ФСГ	-	0,2	0,3	26,72–133,41	Ед/л
Эстрадиол	-	28	25	36–528	пмоль/л
ИФР-1	86	78	71,3	81–225	нг/мл

**Примечание.** ТТГ — тиреотропный гормон; Т4 — тироксин; Т3 — трийодтиронин; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

приемом при повышении темпов диуреза при соблюдении питьевого режима (не менее 2000–2500 мл жидкости в сутки). На этом фоне показатели натрия стабилизировались в пределах 140–143 ммоль/л, объем выпитой жидкости соответствовал выделенному. На 5-е сутки на фоне полиурии около 4000 мл в сутки вновь отмечена гипернатриемия до 150 ммоль/л. При дополнительном приеме десмопрессина показатели нормализовались. Динамика уровня натрия в крови в периоперационном периоде отражена на рисунке 2.

На 8-е сутки после операции пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии без явного психоневрологического дефицита. Уровень натрия при выписке 144 ммоль/л. В анализах крови значимых патологических изменений не выявлено. Даны рекоменда-

ции по приему гормональной терапии (гидрокортизон, левотироксин натрия, десмопрессин), соблюдению питьевого режима с потреблением не менее 2–2,5 л жидкости в сутки. Также была скорректирована сахароснижающая терапия.

На 16-е сутки после операции (8-е сутки выписки из стационара) пациентка экстренно госпитализирована в отделение в состоянии глубокого оглушения. АД 130/80 мм рт.ст. Со слов родственников, в течение последних 4 дней больная прекратила прием гормональной терапии, не вела учет выпитой и выделенной жидкости. Развились выраженные психические нарушения, когда стала «заговариваться», была грубо дезориентирована — не понимала, где находится, что с ней происходит, не узнавала родственников.



Рисунок 2. Динамика уровня натрия у пациентки 3.

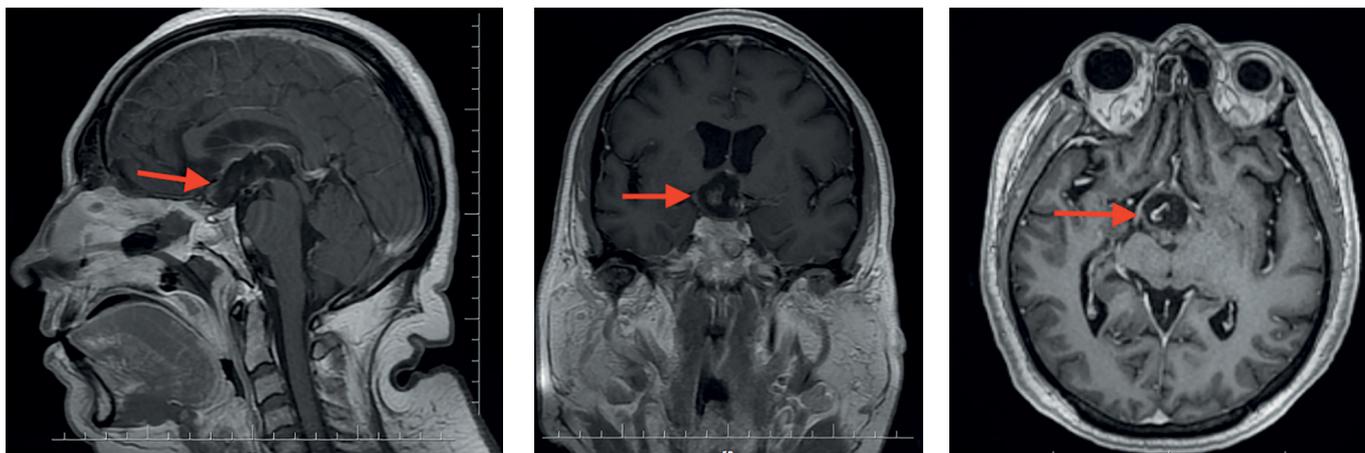


Рисунок 3. МРТ пациентки 3. после операции. На фоне послеоперационных изменений визуализируются фрагменты капсулы опухоли в области III желудочка (указаны стрелкой).

При поступлении в биохимическом анализе крови уровень натрия 155–160 ммоль/л в течение дня, гипергликемия 12–19 ммоль/л. В отделении наблюдалось нарастание психомоторного возбуждения с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой. Пациентка стала беспокойной, дезориентированной, отвечала невпопад, разговаривала сама с собой. Стремилась уйти, собирала вещи, разговаривала с «мнимыми» людьми, пыталась «спастись», отмахивалась от кого-то, отрывочно высказывала, что рядом в палате «животные и насекомые». Данные гормонального анализа крови на фоне отмены гидрокортизона и левотироксина приведены в таблице 1.

По данным МРТ-исследования признаков интракраниальных осложнений не выявлено, фрагменты капсулы опухоли в области III желудочка (рис. 3).

Возобновлена гормональная терапия: преднизолон в дозе 30 мг, левотироксин в дозе 100 мкг, десмопрессин 0,1 мг 2–3 раза в день под контролем диуреза и уровня натрия. В связи с гипергликемией проводилась постоянная внутривенная инфузия инсулина с дальнейшей нормализацией показателей в пределах целевых значений. На фоне проводимой терапии десмопрессином постепенно достигнуто снижение уровня натрия (143–144 ммоль/л), суточный диурез 2500–3500 мл, сохранялись психические нарушения в эмоционально-личностной и мотивационной сфере, мнестические расстройства. Ввиду снижения произвольной потребности в приеме жидкости пациентка самостоятельно выпивала не более 500–600 мл в сутки, запивая пищу. Для достижения нормального водного баланса требовались уговоры медицинского персонала выпивать не менее 2500 мл жидкости в сутки.

Выписана с рекомендациями по приему преднизолона 7,5 мг, левотироксина 100 мкг и фиксированных доз десмопрессина 60 мкг (0,1 мг) 3 раза в сутки под постоянным контролем количества выпитой и выделенной жидкости со стороны пациентки и ее родственников, динамическим исследованием электролитов крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Адипсический НД (АНД) является редким и потенциально опасным для жизни заболеванием. Он характеризуется центральным НД вследствие дефицита ва-

зопрессина (синоним: антидиуретический гормон, АДГ) и отсутствием нормальной реакции на жажду при гиперосмолярности. В литературе случаи НД с адипсией или гиподипсией встречаются редко. По данным работы Y. Eisenberg, A. Lawrence (2016 г.), всего в литературе описано около 100 случаев адипсически-гиподипсического НД [6–10].

Жажда и секреция АДГ являются важнейшими процессами поддержания водно-электролитного баланса. Возникновение жажды является защитным механизмом, что позволяет проводить адекватную регидратацию в ответ на полиурию, тем самым поддерживая нормальную концентрацию натрия. Основным фактором, влияющим на секрецию вазопрессина и реакцию на жажду, является изменение осмолярности плазмы крови; нормальная осмолярность варьирует в пределах 285–295 мОсм/кг. Повышение осмолярности стимулирует жажду и высвобождение вазопрессина. Как известно, тела нейронов, продуцирующих АДГ, расположены в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, аксоны которых заканчиваются в задней доле гипофиза. Осморцепторы жажды также расположены в передних отделах гипоталамуса и терминальной пластинки. Возникновение послеоперационного НД связывают с интраоперационным повреждением гипофиза и его стебля, что приводит к прерыванию транспорта АДГ из гипоталамуса, нарушению его высвобождения из задней доли гипофиза, либо при повреждении аксонов АДГ-секретирующих нейронов обуславливает ретроградное (восходящее) повреждение ядер гипоталамуса, секретирующих АДГ. Причиной нарушения возникновения чувства жажды считают повреждение осморцепторной области гипоталамуса [9–11].

Потеря чувства жажды затрудняет диагностику и увеличивает риск обезвоживания и тяжелой гипернатриемии (содержание натрия в сыворотке более 150 ммоль/л). Как было сказано выше, пациенты с АНД подвержены высокому риску тяжелой гипернатриемии. H. Arima и соавт. сообщили об относительном риске гипернатриемии в сыворотке крови у пациентов с АНД в сравнении с пациентами с НД и сохраненной жаждой (25% против 0,4% от измеренных значений натрия) [12].

Гипернатриемия и дегидратация могут проявляться выраженной цефалгией, гипертермией, тошнотой,

рвотой, судорогами, психомоторным возбуждением, нарушением сознания. Диагноз адипсии/гиподипсии может быть установлен, когда пациент с гипернатриемией или гиперосмоляльностью отрицает жажду и/или не пьет самопроизвольно или даже проявляет отвращение к жидкости. НД у таких пациентов, как правило, постоянный, но со временем может появиться жажда, в ряде случаев заболевание разрешается в течение года после операции. Предполагается, что это связано с тем, что осморцепторы, контролирующие чувство жажды, в отличие от клеток, секретирующих АДГ, сохраняют некоторую способность к восстановлению. Чаще такое состояние встречается у пациентов с КФ, причем как до оперативного лечения, так и после него [4, 13–16].

Тактика ведения пациентов с АНД аналогична алгоритму лечения пациентов с центральным НД различного генеза: нормализация диуреза и уровня натрия. Стойкая гипернатриемия диктует необходимость более длительного наблюдения в условиях стационара с целью своевременной коррекции терапии, в том числе и у бессимптомных пациентов [12].

Учитывая редкость встречаемости НД с адипсией, в настоящее время крупных клинических исследований по оценке эффективности различных схем лечения не проводилось. По имеющимся данным литературы, чаще применяются фиксированные дозы десмопрессина для достижения суточного диуреза от 1,5 до 2 л. Также нормализация уровня натрия кроме лекарственной терапии достигается путем достаточного потребления воды, чтобы избежать гипернатриемии при обезвоживании. Однако избыточное потребление жидкости, когда секреция АДГ не нарушена или во время лечения аналогами АДГ, может способствовать водной интоксикации и гипонатриемии. Обязателен контроль веса для оценки потерь жидкости [10, 13, 16–18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует редкую патологию диэнцефальной области — адипсический НД с развитием тяжелой гипернатриемии у паци-

ентки со стебельно-интравентрикулярной КФ. Его развитие, вероятно, обусловлено опухолевым поражением гипоталамического «центра жажды» до проведения хирургического лечения, а интраоперационное пересечение стебля гипофиза усугубило течение НД.

Таким образом, всем пациентам с КФ независимо от жалоб обязательно проведение до и после оперативного вмешательства гормонального исследования, учета количества выпитой и выделенной жидкости, контроля уровня натрия, массы тела. Крайне важно исследование осмоляльности крови и мочи у пациентов с патологией диэнцефальной области. Ранняя диагностика нарушений и своевременное назначение препаратов десмопрессина в послеоперационном периоде улучшает прогноз послеоперационной реабилитации и снижает риски развития осложнений и смертности у таких пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Статья подготовлена на личные средства авторского коллектива.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию в журнале Проблемы эндокринологии персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

**Участие авторов.** Астафьева Л.И., Бадмаева И.Н., Сиднева Ю.Г. — существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; Астафьева Л.И., Бадмаева И.Н., Сиднева Ю.Г., Клочкова И.С., Фомичев Д.В., Чернов И.В., Калинин П.Л. — написание статьи или внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Калинин П.Л. — одобрение финальной версии рукописи.

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

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Erfurth EM. Diagnosis, Background, and Treatment of Hypothalamic Damage in Craniopharyngioma. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):767-779. doi: <https://doi.org/10.1159/000509616>
- Thompson CJ, Costello RW, Crowley RK. Management of hypothalamic disease in patients with craniopharyngioma. *Clinical Endocrinology*. 2019;90(4):506-516. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13929>
- Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg*. 1999;90(2):251-257. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.2.0251>
- Smith D, Finucane F, Phillips J, et al. Abnormal regulation of thirst and vasopressin secretion following surgery for craniopharyngioma. *Clinical Endocrinology*. 2004;61(2):273-279. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02086.x>
- Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson I-L, et al. Excess Mortality and Morbidity in Patients with Craniopharyngioma, Especially in Patients with Childhood Onset: A Population-Based Study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):467-474. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3525>
- Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):431-439. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00666.x>
- Adams JR, Blevins LS, Allen GS, et al. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: A single institution's experience. *Pituitary*. 2006;9(2):93-99. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-9276-2>
- Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448-454. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0448>
- Schreckinger M, Walker B, Knepper J, et al. Postoperative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2013;16(4):445-451. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0453-1>
- Eisenberg Y, Frohman LA. Adipsic diabetes insipidus: A review. *Endocrine Practice*. 2016;22(1):76-83. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15940.RA>

11. Robertson GL. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int.* 1984;25(2):460-469. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1984.39>
12. Arima H, Wakabayashi T, Nagatani T, et al. Adipsia increases risk of death in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J.* 2014;61(2):143-148. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0368>
13. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, et al. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;47(4):475-482. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02754.x>
14. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary.* 2017;20(3):372-380. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0784-4>
15. Ball SG, Vaidja B, Baylis PH. Hypothalamic adipsic syndrome: diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):405-409. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2591079.x>
16. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм.* — 2014. — Т. 11. — №4. — С. 48-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism.* 2014;11(4):48-55. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014448-55>
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* — 2018. — Т. 15. — №2. — С. 56-71. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism.* 2018;15(2):56-71. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
18. Sherlock M, Agha A, Crowley R, et al. Adipsic diabetes insipidus following pituitary surgery for a macroprolactinoma. *Pituitary.* 2006;9(1):59-64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-8280-x>

Рукопись получена: 12.05.2022. Одобрена к публикации: 06.06.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Бадмаева Инна Николаевна**, эндокринолог [Inna N. Badmaeva]; ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, Москва, Российская Федерация, 125047 [address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow 125047, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2211-4298>; SPIN-код: 4859-1181; e-mail: imandzhieva@nsi.ru

**Астафьева Людмила Игоревна**, д.м.н. [Ludmila I. Astafyeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; SPIN-код: 4209-4723; e-mail: Last@nsi.ru

**Сиднева Юлия Геннадьевна**, к.м.н. [Yuliya G. Sidneva, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2733-5874>; SPIN-код: 5128-9059; E-mail: ysidneva@nsi.ru

**Клочкова Ирина Сергеевна** [Irina S. Klochkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7440-4687>; SPIN-код: 8313-0190; e-mail: IKlochkova@nsi.ru

**Фомичев Дмитрий Владиславович**, к.м.н. [Dmitry V. Fomichev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5323-1000>; SPIN-код: 3516-3513; e-mail: DFomichev@nsi.ru

**Чернов Илья Валерьевич**, к.м.н. [Ilya V. Chernov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>; SPIN-код: 3550-1153; e-mail: IChernov@nsi.ru

**Калинин Павел Львович**, д.м.н. [Pavel L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9333-9473>; SPIN-код: 1775-7421; e-mail: PKalinin@nsi.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Астафьева Л.И., Бадмаева И.Н., Сиднева Ю.Г., Клочкова И.С., Фомичев Д.В., Чернов И.В., Калинин П.Л. Адипсический несахарный диабет после трансфеноидального удаления стельбно-интравентрикулярной краниофарингиомы // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13126>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Astafyeva LI, Badmaeva IN, Sidneva YG, Klochkova IS, Fomichev DV, Chernov IV, Kalinin PL Adipsic diabetes insipidus after transsphenoidal surgery for suprasellar intraventricular. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(4):40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13126>

## ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО САРКОИДОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Ю.А. Уханова\*, И.А. Иловайская, С.А. Терпигорев

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул в различных органах и тканях и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Заболеваемость в среднем составляет от 10 до 20 на 100 000 населения. Наиболее часто у больных саркоидозом выявляют поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов. Существенно реже (примерно у 5–20% пациентов) отмечается поражение нервной системы. У 9–18% пациентов с нейросаркоидозом обнаруживают вовлечение гипофиза, воронки гипофиза и гипоталамуса, что проявляется разнообразной клинической симптоматикой. Мы наблюдали больного саркоидозом, у которого заболевание дебютировало с клинических симптомов гипогонадизма с последующим развитием признаков вторичного гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета, что поначалу расценивалось как пангипопитуитаризм на фоне поражения гипоталамуса неясного генеза. Через некоторое время при дообследовании выявлены признаки внутригрудной лимфаденопатии и очаговые изменения в легочной паренхиме на КТ, а также поражение кожи. Несмотря на биохимическую компенсацию гипопитуитаризма, клиническая эффективность гормональной терапии препаратами каберголина, тестостерона, гидрокортизона и левотироксина натрия оказалась недостаточной, а улучшение состояния пациента произошло после присоединения иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии метотрексатом и метилпреднизолоном.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пангипопитуитаризм; саркоидоз; нейросаркоидоз; саркоидная гранулема; клинический случай.

## PANHYPOPITUITARISM AS THE FIRST MANIFESTATION OF SARCOIDOSIS: CASE REPORT

© Yuliya A. Ukhanova\*, Irena A. Ilovayskaya, Stanislav A. Terpigorev

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology characterized by the formation of noncaseating granulomas in various organs and tissues and the activation of T-cells at the site of granulomatous inflammation with the release of various chemokines and cytokines [1]. The incidence on average ranges from 10 to 20 per 100,000 population [2]. Most often in patients with sarcoidosis, lesions of the lungs and intrathoracic lymph nodes are detected. Significantly less often (in about 5–20% of patients) damage to the nervous system is noted [6,7,9]. In 9–18% of patients with neurosarcoidosis, involvement of the pituitary gland, pituitary infundibulum and hypothalamus is found, which is manifested by a variety of clinical symptoms [8,10]. We observed a patient with sarcoidosis whose disease debuted with clinical symptoms of hypogonadism, followed by the development of signs of secondary hypothyroidism, adrenal insufficiency, and diabetes insipidus, which was initially regarded as panhypopituitarism against the background of a hypothalamic lesion of unknown origin. Later, additional examination revealed signs of intrathoracic lymphadenopathy and focal changes in the lung parenchyma on CT, as well as skin lesions. Despite the biochemical compensation of hypopituitarism, the clinical efficacy of hormonal therapy with cabergoline, testosterone, hydrocortisone and levothyroxine sodium was insufficient, and the patient's condition improved after the addition of immunosuppressive and anti-inflammatory therapy with methotrexate and methylprednisolone.

**KEYWORDS:** panhypopituitarism; sarcoidosis; neurosarcoidosis; sarcoidosis granuloma; clinical case.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. Заболеваемость варьирует во всем мире и в среднем составляет от 10 до 20 на 100 000 населения [2]. Чаще страдают взрослые от 20 до 40 лет [3]. Рас-

пространенность саркоидоза среди женщин и мужчин примерно одинакова [4, 5]. Наиболее часто при саркоидозе поражаются легкие, кожа и лимфатические узлы, однако у 5–20% пациентов может отмечаться вовлечение в патологический процесс нервной системы — так называемый нейросаркоидоз с соответствующими неврологическими симптомами [6, 7, 9].

При нейросаркоидозе наиболее часто поражаются черепно-мозговые нервы (до 21% случаев). Поражение гипофиза, воронки гипофиза и гипоталамуса наблюдается крайне редко — всего лишь у 9–18%



пациентов с нейросаркоидозом [8, 10]. По данным систематического обзора и метаанализа, выполненных D. Fritz et al. за период с 1980 по 2016 гг., нейроэндокринные нарушения встречались в 9% всех случаев саркоидоза и включали пангипопитуитаризм, несхарный диабет, аменорею и галакторею у женщин. У большинства пациентов неврологические симптомы развиваются на фоне уже диагностированного «классического» саркоидоза [9]. Мы представляем клинический случай генерализованного саркоидоза, который дебютировал с нейроэндокринных симптомов вследствие формирования саркоидной гранулемы в гипоталамической области.

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент М. в возрасте 25 лет (с 2005 г.) стал отмечать уменьшение оволосения на лице (стал бриться 1 раз в неделю). Постепенно стало снижаться либидо, беспокоили эректильная дисфункция, общая слабость.

В возрасте 27 лет (в июле 2007 г.) впервые обратился за медицинской помощью к эндокринологу. По результатам проведенного гормонального обследования выявлен гипогонадизм на фоне гиперпролактинемии (табл. 1). Выполнена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга 04.07.2007: по заключению, данных за структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области не получено. Состояние расценено как гиперпролактинемический гипогонадизм, назначен каберголин в дозе 0,5 мг 0,5 таблетки 2 раза в неделю. На этом фоне уровень пролактина нормализовался, однако значительного улучшения эректильной функции пациент не отметил, сохранялось снижение уровней тестостерона и гонадотропинов. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга без контрастирования от 27.10.2007: гипофиз обычных размеров, гиподенное образование размерами 2,5x4 мм, других образований в гипоталамо-гипофизарной области не описано. В связи с тем что в семье планировали беременность, дополнительно к приему каберголина был назначен препарат хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) 2000 Ед 2 раза в неделю. На фоне данной терапии уровень тестостерона нормализовался, состояние пациента улучшилось.

В период с 2008 по 2012 гг. к врачам не обращался, обследование и коррекция терапии не проводились. В ходе опроса выяснилось, что дозы препаратов ХГЧ и каберголина пациент самостоятельно снижал с последующей отменой в связи с плохим самочувствием в виде выраженной слабости и повышенной утомляемости.

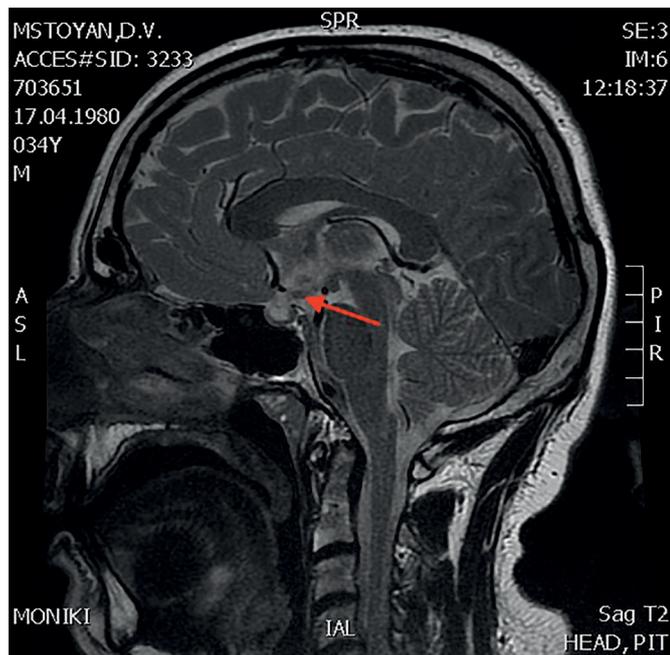
В 32 года (в 2012 г.) обратился к эндокринологу в связи с нарастающей слабостью, снижением АД до 50/20 мм рт.ст., жалобами на снижение либидо и эректильную дисфункцию. При гормональном обследовании вновь выявлены умеренная гиперпролактинемия, вторичный гипогонадизм, а также диагностированы вторичный гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность и сниженный уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (табл. 1). По данным МРТ головного мозга с контрастированием от 05.04.2012: в проекции гипоталамуса, сосцевидных тел и прилежащих отделов воронки определяется образование размерами 9x11x12,5 мм с неровными четкими контурами, вертикальный размер гипофиза снижен до 4–5 мм. С полученными результатами был проконсультирован нейрохирургом: оперативное лечение невозможно в связи с особенностями локализации образования, показано консервативное лечение. Была назначена следующая медикаментозная терапия: каберголин 0,5 мг 0,5 таблетки 2 раза в неделю, препараты тестостерона 1000 мг в/м 1 раз в 12 нед (в связи с выраженным ухудшением общего состояния вопрос фертильности для пациента был неактуален), левотироксин натрия 100 мкг в сутки, преднизолон 10 мг в сутки. На фоне лечения пациент отметил улучшение самочувствия в виде стабилизации АД, улучшения эректильной функции, уменьшения общей слабости. По гормональным параметрам отмечалась нормализация уровней пролактина, тестостерона, Т4 свободного.

В 34 года (в 2014 г.) впервые появились жалобы на выраженную жажду (до 7 л в сутки), учащенное обильное мочеиспускание, сухость во рту, головную боль, сохранялась общая слабость. Выполнен анализ суточной мочи по Зимницкому, по результатам которого плотность мочи составила 1001–1003, общее количество мочи за сутки – 6 л. Выполнена МРТ головного мозга с контрастированием от 03.10.2014: образование в проекции гипоталамуса, сосцевидных тел и прилежащих отделов воронки увеличилось в размерах, «пустое» турецкое седло, характерной яркости МР-сигнала в области нейрогипофиза

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента М. за время наблюдения

Год	Лабораторные показатели								
	ПРЛ, мМЕ/л (60–630)	ЛГ, МЕ/л (1,5–9,0)	ФСГ, МЕ/л (1–10)	Т общий, нмоль/л (9,0–38)	ТТГ, мкЕд/мл (0,2–4)	Т4 св., пмоль/л (11–23)	АКТГ 8,00, пг/ мл (10–35)	Кортизол 8,00, нмоль/л (123–626)	ИФР-1, нг/мл (177–382)
Июль, 2007	1063,71	<b>1,01</b>	<b>2,1</b>	<b>1,0</b>	2,42	17,1	-	-	-
Октябрь, 2007	500	<b>1,4</b>	<b>1,03</b>	<b>7,44</b>	1,3	13,2	-	-	-
2012	507	0,1	0,9	0,69	<b>0,9</b>	<b>4,5</b>	<b>4,4</b>	<b>47</b>	<b>83</b>
2017	138	0,6	0,9	0,69	-	10	-	-	-
2021	129,8	-	-	17,5	-	14,3	-	-	-

\*Примечание: ПРЛ — пролактин; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; Т4 св. — Т4 свободный; АКТГ — адренкортикотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 типа.



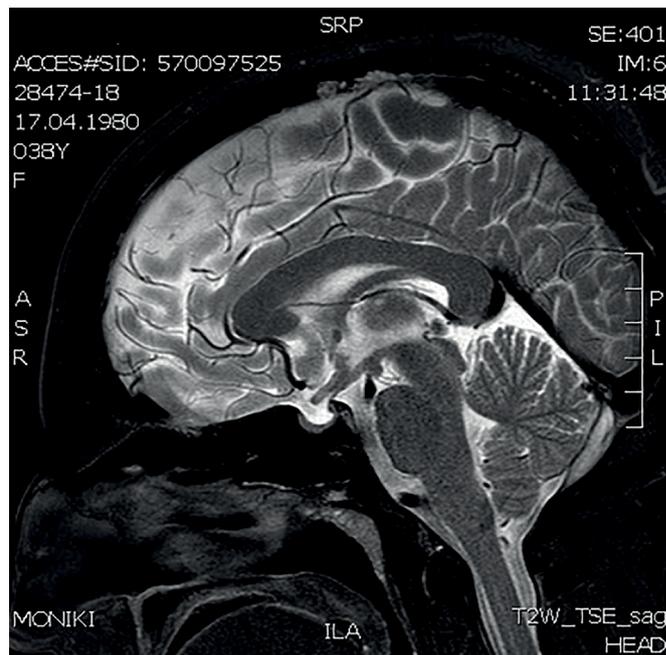
**Рисунок 1.** МРТ головного мозга с к/у от 03.10.2014г.(3,0 Тл)

Саркоидная гранулема в проекции гипоталамуса, сосцевидных тел и прилежащих отделов воронки (указано стрелкой).

не отмечено (рис. 1). Уровни гликемии, калия и кальция в пределах референсных значений. Диагностирован несахарный диабет центрального генеза. Дополнительно к проводимой заместительной терапии назначен десмопрессин 0,2 мг 2 раза в сутки. На фоне скорректированного лечения жажда, учащенное мочеиспускание, сухость во рту не беспокоили, диурез менее 3 л, уменьшилась общая слабость.

Далее периодически проводилось гормональное обследование в динамике, пангипопитуитаризм и несахарный диабет были скомпенсированы, однако жалобы на быструю утомляемость, выраженную слабость, головную боль прогрессировали.

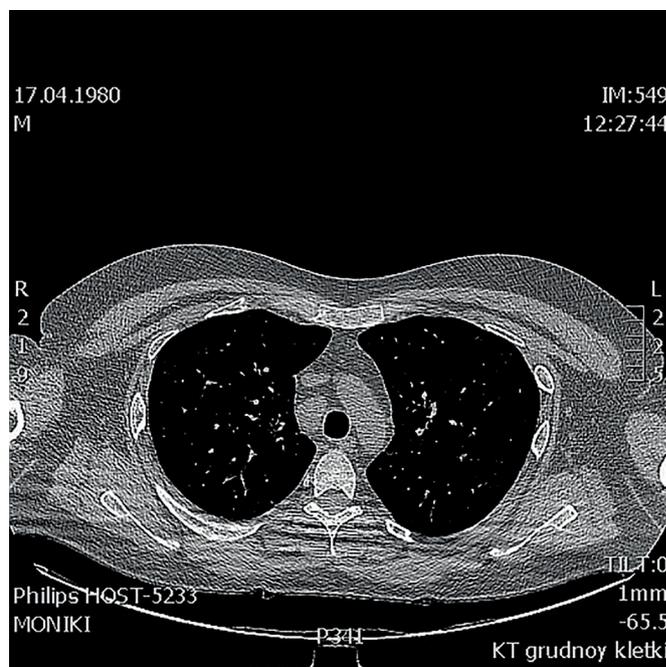
В 36 лет (в 2016 г.) стали беспокоить кашель, одышка. При проведении флюорографии органов грудной клетки выявлены очаговые образования в легких. Диагноз туберкулеза был исключен. Пациент был консультирован пульмонологом. При активном расспросе выяснилось, что с 2008 г. пациент отмечал появление на коже бугорков фиолетового цвета, которые появлялись преимущественно при длительном пребывании на солнце, затем спонтанно регрессировали, пациент не обращал на них внимания и никогда не указывал при обращении к врачу. При КТ органов грудной клетки (рис. 3–5) в легочной паренхиме выявлены множественные мелкие очаги перилимфатического распределения, а также лимфаденопатия средостения. Данные изменения с учетом клинико-лабораторной картины заболевания не противоречили диагнозу «саркоидоз с поражением легких, внутригрудных лимфоузлов, кожи, гипоталамо-гипофизарной области». От проведения морфологической верификации диагноза пациент отказался, однако особенности течения заболевания позволили исключить альтернативные причины изменений на КТ и определили показания к противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Была начата терапия метилпреднизолоном в дозе 24 мг в сутки и метотрексатом 5 мг 1 раз



**Рисунок 2.** МРТ головного мозга с к/у от 24.11.2017г (3 Тл)

MP-картина «пустого» турецкого седла, ранее выявленное образование в гипоталамо-гипофизарной области не определяется.

в неделю, которую пациент принимал в течение 6 мес. Затем доза метилпреднизолона была снижена до 8 мг в сутки. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось, по данным МРТ головного мозга в динамике (от 24.11.2017) ранее выявленное образование в гипоталамо-гипофизарной области не определялось, МР-картина «пустого» турецкого седла (рис. 2). В связи с выраженной слабостью на фоне основного заболевания пациент самостоятельно отменил препараты левотироксина натрия, тестостерона, десмопрессина и каберголина, продолжая только прием метилпреднизолона. Слабость усилилась, увеличилось потребление жидкости до 5 л



**Рисунок 3.** КТ органов грудной клетки от 2018г.

(Немногочисленные мелкоочаговые тени лимфогенного распределения, лучше визуализируются в проекции междолевой плевры правого легкого).

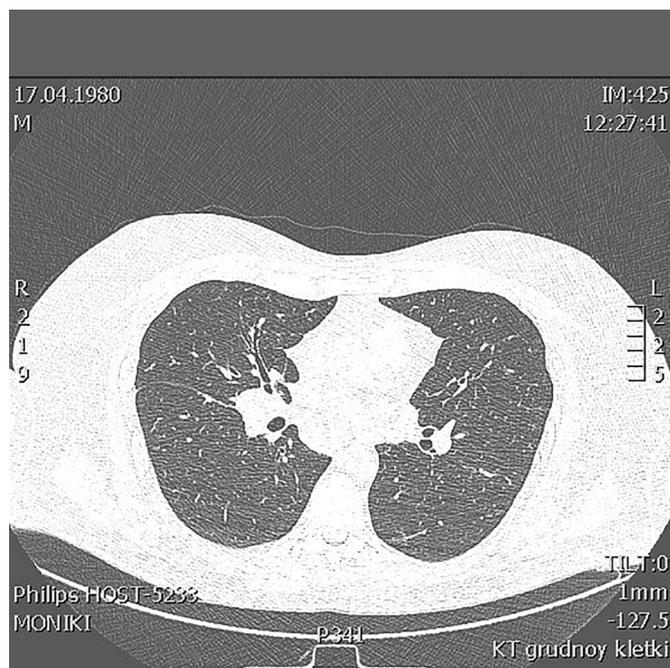
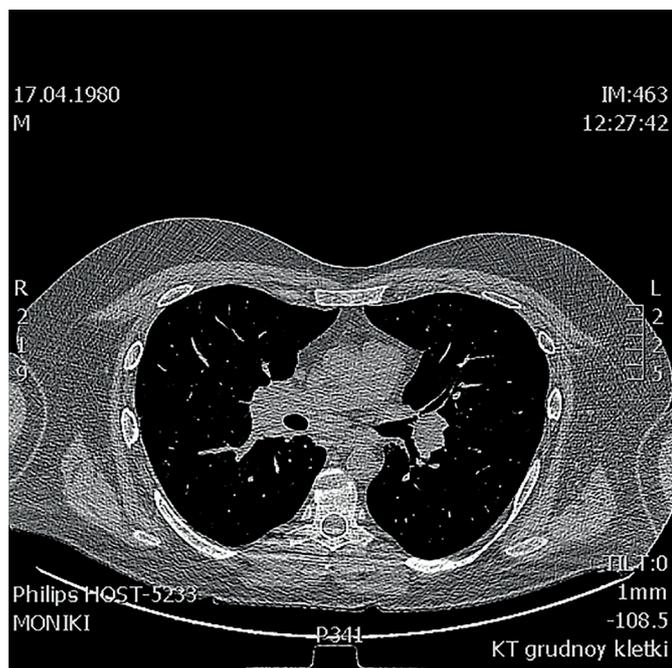


Рисунок 4, 5. КТ органов грудной клетки от 2018г. (Увеличение лимфоузлов средостения (паратрахеальных и бифуркационных)).

в сутки. При очередном гормональном обследовании отмечалось отсутствие компенсации, было подтверждено наличие пангипопитуитаризма и центрального несахарного диабета, т.е. нейроэндокринные нарушения носили необратимый характер (табл. 2).

По данным КТ органов грудной клетки от мая 2020 г. отмечаются уменьшение размеров внутригрудных лимфоузлов, исчезновение очаговых затемнений в легочной паренхиме. В настоящее время пациент находится на терапии метилпреднизолоном в дозе 4 мг, а также на заместительной гормональной терапии каберголином в дозе 0,5 мг 0,5 таблетки 2 раза в неделю, препаратами тестостерона 1000 мг в/м 1 раз в 12 нед, левотироксина натрия в дозе 125 мкг в сутки и десмопрессина 0,2 мкг 2 раза в сутки. На фоне данного лечения достигнута медикаментозная компенсация гипопитуитаризма. Клинических проявлений несахарного диабета в настоящее время нет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду разнообразия клинических проявлений нейросаркоидоза диагностика этой формы заболевания представляет определенные сложности. Подобные очаги поражения можно обнаружить, например, при туберкулезе, грибковой инфекции. J.P. Zajicek et al. предложили

классификацию критериев для диагностики нейросаркоидоза, которая состоит из трех групп: 1) определенные; 2) вероятные; 3) возможные (табл. 3) [11, 12].

Наиболее частыми проявлениями нейросаркоидоза при поражении гипоталамо-гипофизарной области являются несахарный диабет, гипогонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия и вторичный гипотиреоз [8, 12, 13]. G. Murialdo и G. Tamagno проанализировали данные литературы с 1943 по 2001 гг. на предмет клинических проявлений при нейросаркоидозе у пациентов с поражением гипоталамо-гипофизарной области (всего 91 пациент), сопоставили с данными собственных клинических наблюдений и объединили результаты. Согласно этим данным, наиболее распространенным клиническим проявлением являлся гипогонадотропный гипогонадизм (38,5%), далее несахарный диабет (37,3%) [14]. В нашем клиническом случае нейросаркоидоз дебютировал с симптомов гипогонадизма и гиперпролактинемии, затем развились пангипопитуитаризм и несахарный диабет. Последовательность выпадения тропных функций гипофиза была сравнима с таковой, которая наблюдается при постепенном росте макроаденомы гипофиза [15]. Однако в данном случае постепенно увеличивалось образование в гипоталамической области, которое впоследствии оказалось саркоидной гранулемой.

Таблица 2. Последовательность диагнозов, устанавливаемых в процессе наблюдения пациента М.

год	гиперПРЛ	ГГ	ВГ	ВНН	СТГ-недостаток	ЦНД	С
2007	+	+	-	-	-	-	-
2012	+	+	+	+	+	-	-
2014	+	+	+	+	+	+	-
2016	+	+	+	+	+	+	+

\*Примечание: гиперПРЛ — гиперпролактинемия; ГГ — гипогонадотропный гипогонадизм; ВГ — вторичный гипотиреоз; ВНН — вторичная надпочечниковая недостаточность; СТГ-недостаток — СТГ-недостаточность; ЦНД — центральный несахарный диабет; С — саркоидоз.

Таблица 3. Классификация диагностических критериев нейросаркоидоза по Zajicek J.P.

<b>Определенные</b>	Клинические проявления, характерные для нейросаркоидоза. Данные гистологического исследования биоптата нервной ткани, подтверждающие диагноз нейросаркоидоза. Исключение других возможных диагнозов
<b>Вероятные</b>	Клинические проявления, характерные для нейросаркоидоза. Наличие признаков воспалительного процесса в ЦНС (повышение уровней белка, олигоклональных антител или лимфоцитарный плеоцитоз в спинномозговой жидкости, характерные изменения по результатам МРТ). Системный характер саркоидоза (гистологическое подтверждение, в том числе проба Квейма или наличие как минимум двух косвенных признаков из трех: скинтиграфия с галлием, лимфаденопатия при визуализации грудной клетки, повышенная активность ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови). Исключение других возможных диагнозов
<b>Возможные</b>	Клинические проявления, характерные для нейросаркоидоза. Исключение других возможных диагнозов, для которых характерны определенные и вероятные критерии нейросаркоидоза

Первой линией лечения при саркоидозе является иммуносупрессивная терапия, часто применяют длительный (не менее 6–12 мес) курс высокими дозами глюкокортикостероидов. Если на фоне лечения саркоидоза отмечается уменьшение, а иногда даже полное исчезновение образования, выявленного в тканях центральной нервной системы, это является подтверждением диагноза нейросаркоидоза и доказательством того, что данное образование было саркоидной гранулемой. Как известно, методом диагностики саркоидоза является морфологическое исследование пораженного органа (чаще всего — легкого и внутригрудного лимфоузла). Выявление в биоптате типичных саркоидных гранул подтверждает предполагаемый диагноз. Однако такой стандартный диагностический подход на практике реализуется не всегда. В ряде случаев, например при типичном синдроме Лефгрена, проведение биопсии нецелесообразно, поскольку клинические проявления этого синдрома (лихорадка, узловатая эритема, артриты, увеличение внутригрудных лимфоузлов) высокоспецифичны для острой формы саркоидоза, а вероятность ошибочного диагноза меньше, чем риск осложнений биопсии. В случае саркоидоза хронического течения дифференциальный ряд включает несколько заболеваний (как правило — туберкулез, лимфому, грибковую инфекцию, бериллиоз), и при типичных изменениях КТ-картины (симметричное увеличение лимфоузлов корней легких, увеличение лимфоузлов средостения, мелкоочаговые тени лимфогенного распределения в легочной паренхиме), а также в отсутствие клинико-лабораторных признаков активности системного воспаления вероятность инфекции или лимфопролиферативного заболевания значительно снижается. При самопроизвольной положительной динамике КТ-картины вероятность альтернативных диагнозов весьма низкая. В приведенном клиническом примере пациент отказался от проведения биопсии, что обычно не является основанием для отказа от лечения в случае высоковероятного диагноза саркоидоза. В данном случае альтернативный диагноз маловероятен, учитывая

КТ-картину типичного поражения легких и внутригрудных лимфоузлов, положительную динамику на фоне специфического для саркоидоза лечения, а также клиническую симптоматику поражения кожи и нейроэндокринной системы, свойственную саркоидозу.

Гормональные нарушения в 90% случаев являются необратимыми, в связи с этим пациенты нуждаются в непрерывной пожизненной заместительной терапии [5, 13]. У представленного пациента сохранились явления пангипопитуитаризма и несахарного диабета после регресса саркоидной гранулемы, что свидетельствует о сохранении гормональных нарушений в данном случае. Персистирующие неспецифические симптомы на фоне компенсации нейроэндокринных расстройств явились признаком сопутствующего тяжелого заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай интересен нехарактерным для генерализованного саркоидоза дебютом заболевания. Первыми клиническими проявлениями стали симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма, к которым последовательно присоединились проявления вторичного гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета. Длительное время пациент наблюдался по поводу нейроэндокринных расстройств. Однако, несмотря на достижение биохимической компенсации гиперпролактинемии, гипопитуитаризма и несахарного диабета, значительного улучшения в состоянии пациента не наступало.

В ходе динамического наблюдения было установлено, что причиной прогрессирующего ухудшения общего самочувствия было поражение гипоталамо-гипофизарной области в рамках генерализованного саркоидоза. Только после начала его лечения удалось достичь выраженной положительной динамики самочувствия.

У пациентов с такими нейроэндокринными расстройствами, как гиперпролактинемия, гипопитуитаризм и центральный несахарный диабет, необходимо

оценивать состояние не только гипофиза, но и гипоталамуса. При наличии каких-либо образований в гипоталамической области следует принимать во внимание возможность мультисистемного патологического процесса, в частности — саркоидоза, что определяет тактику дальнейшего обследования пациента.

### 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 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.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии»

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci.* 2008;335(1):26-33. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31815d8276>.
- Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA.* 2003;289(24):3300-3303. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3300>.
- Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(3):297-304. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.151977>.
- Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, et al. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):639-650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.009>.
- Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):183-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.024>.
- Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2012;41(6 Pt 2):e331-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.12.017>.
- Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(3):307-313. doi: <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e318283608459>.
- Culver DA, Ribeiro Neto ML, Moss BP, et al. Neurosarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(4):499-513. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604165>.
- Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2016;16(1):220. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0741-x>.
- Bathla G, Singh AK, Policeni B, et al. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clin Radiol.* 2016;71(1):96-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.09.007>.
- Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis — diagnosis and management. *QJM.* 1999;92(2):103-117. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/92.2.103>.
- Cação G, Branco A, Meireles M, et al. Neurosarcoidosis according to Zajicek and Scolding criteria: 15 probable and definite cases, their treatment and outcomes. *J Neurol Sci.* 2017;379:84-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.055>.
- Anthony J, Esper GJ, Ioachimescu A. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. *Pituitary.* 2016;19(1):19-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0678-x>.
- Murialdo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(7):650-662. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345093>.
- Tresoldi AS, Carosi G, Betella N, et al. Clinically Nonfunctioning Pituitary Incidentalomas: Characteristics and Natural History. *Neuroendocrinology.* 2020;110(7-8):595-603. doi: <https://doi.org/10.1159/000503256>.

Рукопись получена: 20.04.2022. Одобрена к публикации: 15.06.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Уханова Юлия Александровна [Yuliya A. Ukhanova, researcher]; адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, [address: 61/2 Schepkina street, 129110, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>; SPIN-код: 1728-4009; e-mail: ulya\_uhanova95@mail.ru

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент [Irena A. Ilovayskaya, Doctor of Medical Science, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; ResearcherID: I-1159-2014; SPIN-код: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

Терпигорев Станислав Анатольевич, д.м.н., профессор [Stanislav A. Terpigorev, Doctor of Medical Science, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>; SPIN-код: 9404-3122; e-mail: smith42@yandex.ru

### ЦИТИРОВАТЬ:

Уханова Ю.А., Иловайская И.А., Терпигорев С.А. Пангипопитуитаризм как первое проявление генерализованного саркоидоза: клинический случай // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 46-51. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13115>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Ukhanova YA, Ilovayskaya IA, Terpigorev SA Panhypopituitarism as the first manifestation of sarcoidosis: case report. *Problems of Endocrinology.* 2020;68(4):46-51. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13115>

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРОБЫ С ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА



© А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, Е.А. Абойшева, Е.В. Карасева\*, М.И. Фадеева, И.С. Маганева, Е.В. Ковалева, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Дифференциальная диагностика между нормокальциемической формой первичного гиперпаратиреоза (нПГПТ) и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) вследствие гиперкальциурии остается актуальной клинической проблемой.

**ЦЕЛЬ.** Целью данного исследования было определение возможности использования короткой функциональной пробы с гидрохлоротиазидом для дифференциальной диагностики нПГПТ и ВГПТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено ретроспективное исследование с участием 28 пациентов с гиперпаратиреозом, нормокальциемией и гиперкальциурией, которым во время госпитализации в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проводили функциональную пробу с гидрохлоротиазидом 50 мг/сут. Показатели фосфорно-кальциевого обмена оценивались исходно и через 3–5 дней после инициации терапии тиазидным диуретиком.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Согласно полученным данным, пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=21) — пациенты, у которых по результатам короткой пробы с гидрохлоротиазидом диагностирован ПГПТ: спровоцирована гиперкальциемия при сохранении повышенного уровня интактного паратгормона (иПТГ) (n=19) либо нормокальциемия по уровню альбумин-скорректированного кальция ( $Ca_{\text{сkopp}}$ ) при нарастании уровня иПТГ (n=2). Медиана исходного уровня  $Ca_{\text{сkopp}}$  составила 2,48 ммоль/л [2,47; 2,52], медиана иПТГ — 107,5 пг/мл [86,8; 133,0], по окончании пробы  $Ca_{\text{сkopp}}$  — 2,63 ммоль/л [2,59; 2,66], иПТГ — 102,1 пг/мл [95,7; 124,1]. 2-я группа (n=1) — пациент, у которого по результатам пробы диагностирован ВГПТ: достигнуто нормальное значение иПТГ крови при сохранении нормокальциемии. Исходно:  $Ca_{\text{сkopp}}$  2,35 ммоль/л, иПТГ 74,5 пг/мл; после пробы:  $Ca_{\text{сkopp}}$  2,27 ммоль/л, иПТГ 50,7 пг/мл. 3-я группа (n=6) — пациенты, которым не удалось окончательно установить диагноз и было рекомендовано продолжение пробы в амбулаторных условиях. Медиана исходного  $Ca_{\text{сkopp}}$  — 2,39 ммоль/л [2,33; 2,45], медиана иПТГ — 97,0 пг/мл [83,1; 117,0]; на фоне приема гидрохлоротиазидов  $Ca_{\text{сkopp}}$  — 2,47 ммоль/л [2,42; 2,48], иПТГ — 91,3 пг/мл [86,9; 124,0]. При сравнительном анализе данные группы статистически значимо отличались друг от друга только по исходным уровням  $Ca_{\text{сkopp}}$  ( $p=0,003$ , U-тест, с учетом поправки Бонферрони  $P_0=0,006$ ); уровни иПТГ, суточной кальциурии, показатели фильтрационной функции почек и фосфора были сопоставимы. Также не выявлено значимых различий по частотам классических осложнений ПГПТ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** По результатам исследования у 21 из 28 пациентов в ходе модифицированной пробы с гидрохлоротиазидом на 3–5-е сутки подтвержден ПГПТ. Полученные данные имеют высокую значимость для верификации диагноза у госпитализированных больных с неуточненным генезом гиперпаратиреоза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперпаратиреоз; гиперкальциурия; гидрохлоротиазид; ПГПТ; ВГПТ; функциональная проба.

## THE SHORT TEST WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN PRIMARY NORMOCALCEMIC AND SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM FOR INPATIENT TREATMENT

© Anna K. Eremkina, Alina R. Elfimova, Elizaveta A. Aboisheva, Elena V. Karaseva\*, Maria I. Fadeeva, Irina S. Maganeva, Elena V. Kovaleva, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina E. Bibik, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Differential diagnosis between the normocalcemic primary hyperparathyroidism (nPHPT) and secondary hyperparathyroidism (SHPT) due to hypercalciuria remains a challenge.

**AIM:** The aim of this study was to investigate the capability of short test with hydrochlorothiazide for the differential diagnosis of nPHPT and SHPT.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective study was conducted with the participation of 28 patients who underwent a functional test with thiazide diuretics during hospitalization in the Department of parathyroid glands pathology and mineral disorders of the Endocrinology Research Centre, Russia. Parameters of mineral metabolism were evaluated before and 3–5 days after taking hydrochlorothiazide 50 mg/day.



**RESULTS:** According to baseline and dynamic biochemical evaluation patients were divided into 3 groups. Group 1 (n=21) included patients with confirmed PHPT, who reached hypercalcemia accompanying with an elevated level of iPTH (n=19) or an increased level of iPTH accompanying with normocalcemia (n=2). In group 1, baseline  $Ca_{adj}$  was 2.48 mmol/l [2.47; 2.52], iPTH 107.5 pg/ml [86.8; 133.0], after short test — 2.63 mmol/l [2.59; 2.66] and 102.1 pg/ml [95.7; 124.1]. Group 2 included only one who was diagnosed with SHPT, a normal value of iPTH with concomitant normocalcemia was achieved after 4 days of hydrochlorothiazide therapy (baseline  $Ca_{adj}$  2.35 mmol/l, iPTH 74.5 pg/ml vs at 2.27 mmol/l and 50.7 pg/ml respectively). Patients with doubtful results of the test entered in group 3 (n=6), they did not achieve significant changes in the calcium and iPTH levels, so it was recommended to continue the test on an outpatient basis (baseline  $Ca_{adj}$  2.39 mmol/l [2.33; 2.45], iPTH 97.0 pg/ml [83.1; 117.0]); after short test — 2.47 mmol/l [2.42; 2.48] and 91.3 pg/ml [86.9; 124.0] respectively). Groups with PHPT and SHPT and doubtful results significantly differed from each other in  $Ca_{adj}$  ( $p=0.003$ , U-test, Bonferroni correction  $P_0=0.006$ ), but not in iPTH, daily calciuria, eGFR, and phosphorus. There were no significant differences in the incidence of classical complications of PHPT.

**CONCLUSION:** The diagnosis of PHPT was confirmed in 21/28 patients 3–5 days after taking hydrochlorothiazide 50 mg/day. The obtained results are significant for the differential diagnosis in hospitalized patients with an unspecified genesis of hyperparathyroidism.

**KEYWORDS:** hyperparathyroidism; hypercalciuria; hydrochlorothiazide; PHPT; SHPT; functional test.

## ОБОСНОВАНИЕ

Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (нПГПТ) характеризуется неизменно нормальным уровнем альбумин-скорректированного и/или ионизированного кальция (определенного прямым методом) сыворотки крови в сочетании со стойким повышением уровня интактного паратгормона (иПТГ) на основании динамических лабораторных измерений в течение более чем 3 мес при условии, что были исключены все вторичные причины гиперпаратиреоза [1, 2]. Следовательно, нПГПТ представляет собой диагноз исключения и может рассматриваться только после тщательной оценки причин вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ).

нПГПТ считается относительно новой формой заболевания с гетерогенным фенотипом от бессимптомного течения до манифестации всех основных осложнений, при этом лежащий в основе его развития патогенетический механизм точно неизвестен. С одной стороны, он может представлять собой начальную стадию заболевания, предшествующую гиперкальциемическому варианту, с другой стороны — специфическое состояние, характеризующееся резистентностью к действию ПТГ, прежде всего со стороны почек и костей. Не исключается дополнительное влияние сопутствующего дефицита/недостаточности витамина D на поддержание стойкой нормокальциемии при нПГПТ [1].

Актуальной проблемой остается верификация диагноза нПГПТ, ведь именно от этого зависит дальнейшая лечебная тактика. Единственным методом радикального лечения нПГПТ, так же как и при гиперкальциемической форме, является паратиреоидэктомия, в то время как ВГПТ требует консервативного подхода с назначением тех или иных лекарственных препаратов. Диагностика должна быть направлена на исключение всех причин ВГПТ: дефицит/недостаточность витамина D (в соответствии с актуальными российскими клиническими рекомендациями уровень 25-ОН витамина D менее 30 нг/мл) и низко-кальциевая диета, ренальная гиперкальциурия, нарушение фильтрационной функции почек (особенно при 3–5-й стадии хронической болезни почек), патология желудочно-кишечного тракта, сопровождающаяся синдромом мальабсорбции (целиакия, воспалительные заболевания

кишечника, состояния после бариатрических вмешательств и др.), прием медикаментов, влияющих на секрецию ПТГ (препараты лития, блокаторы протонной помпы, бисфосфонаты, деносумаб, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, SGLT2), антиконвульсанты, диуретики). Следует также учитывать роль гипофосфатемии (в том числе в рамках фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23)-продуцирующих опухолей) в развитии ВГПТ [1, 2].

Согласно клиническим рекомендациям по ПГПТ, для дифференциальной диагностики между нПГПТ и ВГПТ пациентам с сочетанием повышенного уровня иПТГ и нормокальциемией рекомендовано проведение функциональных проб с препаратами витамина D и/или гидрохлоротиазидом. У пациентов с ПГПТ их назначение, как правило, провоцирует развитие гиперкальциемии при сохранении повышенного уровня иПТГ, а у пациентов с ВГПТ — снижение/нормализацию уровня иПТГ при нормальном уровне кальция в крови [2].

В случае наличия гиперкальциурии целесообразно проведение пробы с тиазидными диуретиками. Классический вариант данной провокационной пробы был первоначально предложен урологами для пациентов с нефролитиазом [3]. На 2 нед назначается терапия гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг 2 раза в сутки. Показатели кальциемии и уровня иПТГ измеряются исходно и на 15-й день приема препарата. У пациентов с ренальной гиперкальциурией назначение тиазидов приводит к нормализации иПТГ в сыворотке крови при сохранении нормокальциемии. Если нормализации иПТГ не произошло, то, вероятно, имеются автономная продукция ПТГ и резорбтивная гиперкальциурия, что подтверждает диагноз ПГПТ [4].

С учетом продолжительности классическая проба с тиазидными диуретиками в основном используется в амбулаторных условиях. Однако пациенты с нормокальциемией, гиперпаратиреозом и гиперкальциурией могут быть направлены в стационар, где сроки обследования значимо меньше. Поэтому целью данной работы стала оценка модифицированной версии пробы с укорочением ее проведения до 3–5 дней у госпитализированных больных с неуточненным генезом гиперпаратиреоза.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — определить возможность применения короткой функциональной пробы с тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазидом) в дифференциальной диагностике между нПГПТ и ВГПТ у госпитализированных пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование было проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с января 2018 по июнь 2021 гг.

*Время исследования.* В исследование вошли пациенты, находившиеся на стационарном лечении в указанном отделении в период с 01.01.2018 по 30.06.2022.

### Исследуемые популяции

*Критерии включения:*

- повышение сывороточной концентрации иПТГ (ПИ 15–65 пг/мл) выше верхней границы референсного диапазона лаборатории;
  - концентрация альбумин-скорректированного кальция ( $Ca_{\text{скорр}}$ ) в пределах референсного диапазона лаборатории (2,15–2,55 ммоль/л);
  - наличие гиперкальциемии ( $>8$  ммоль/сут);
  - скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $>60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;
  - возраст старше 18 лет.
- Критерии исключения:*
- отказ пациента от проведения функциональной пробы с гидрохлоротиазидом.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

В данной работе применялся сплошной метод формирования выборки.

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное неконтролируемое ретроспективное исследование.

Во всех группах показатели фосфорно-кальциевого обмена (иПТГ, кальций общий, альбумин, фосфор, креатинин сыворотки крови, суточная кальциурия) оценивались исходно и через 3–5 дней (иПТГ, кальций общий, альбумин) после начала терапии гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг 2 раза в сутки.

ПГПТ считался подтвержденным, если по результатам короткой пробы была достигнута гиперкальциемия (повышение  $Ca_{\text{скорр}} > 2,55$  ммоль/л) в сочетании с повышенной концентрацией иПТГ или, реже,  $Ca_{\text{скорр}}$  оставался на верхненормальном уровне, но в сочетании с нарастанием уровня иПТГ. ВГПТ считался подтвержденным, если по результатам короткой пробы была достигнута нормализация концентрации иПТГ ( $<65$  пг/мл) при сохраняющейся нормокальциемии. В 3-ю группу вошли пациенты, у которых через 3–5 сут сохранялась нормокальциемия (концентрация  $Ca_{\text{скорр}}$  в диапазоне 2,15–2,55 ммоль/л) при

снижении, но не нормализации уровня иПТГ, что не позволяло однозначно установить диагноз.

Наличие осложнений ПГПТ устанавливалось в соответствии с утвержденными Федеральными клиническими рекомендациями на основании выполненных исследований (ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ), проксимального отдела бедренной (total hip, neck) и лучевой костей (radius total, radius 33%), рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции при наличии показаний к исследованию). За клинически значимое поражение костной ткани было принято снижение минеральной плотности кости ниже  $-2,0$  SD по Z-критерию для женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет и менее  $-2,5$  SD по T-критерию для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет в любом из указанных отделов. Поражение почек устанавливалось при наличии признаков нефрокальциноза/нефролитиаза по данным УЗИ почек.

### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам после выполнения первичного лабораторного обследования назначался гидрохлоротиазид в дозе 25 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней, далее проводились повторная оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена и принятие решения о прекращении или продолжении пробы с тиазидным диуретиком.

### Методы

Биохимические показатели сыворотки крови (кальций общий (референсный интервал (ПИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (ПИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (ПИ 0,74–1,52 ммоль/л), креатинин (ПИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Пересчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле:

$$Ca_{\text{скорр}}, \text{ ммоль/л} = \text{измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л)} + 0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л}).$$

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле CKD-EPI 2009. Определение иПТГ крови (ПИ 15–65 пг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Уровень кальция в суточной порции мочи (ПИ 2,5–8,0 ммоль/л) исследовался на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000. DXA проводилась на денситометре Lunar iDXA (GE Healthcare, США). УЗИ почек проводилось на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1–5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6C1 (Toshiba, Япония). Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях проводилась на аппарате Axiom Iconos R 200 (Siemens, Германия).

### Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием программы Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). При сравнении двух независимых групп между

собой по количественным признакам был применен критерий Манна–Уитни (U-тест), по качественным показателям — точный критерий Фишера. При сравнении двух зависимых групп по количественным признакам был применен критерий Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов Ме [Q1; Q3], качественные — в виде абсолютных и относительных частот n (%).

### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 1 от 25.01.2017).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование включены 28 пациентов: 1 мужчина (3,6%) и 27 женщин (96,4%). Медиана возраста пациентов в общей группе составила 59 [53; 66] лет.

Согласно полученным показателям фосфорно-кальциевого обмена, пациенты разделены на три группы: 1-я группа (n=21) — пациенты, у которых по результатам короткой пробы с гидрохлоротиазидом диагностирован ПГПТ; 2-я группа (n=1) — пациент, у которого по результатам короткой пробы диагностирован ВГПТ; 3-я группа (n=6) — пациенты, которым по результатам короткой пробы установить диагноз однозначно не удалось. В последующем для проведения сравнительного анализа группы 2 и 3 были объединены (рис. 1) в единую группу (с учетом их малочисленности).

В 1-й группе по результатам функциональной пробы с тиазидным диуретиком у большинства пациентов была спровоцирована гиперкальциемия (повышение  $Ca_{\text{скорр.}}$  >2,55 ммоль/л) при сохранении повышенного уровня иПТГ (n=19), у 2 пациентов сохранялась нормокальциемия по уровню  $Ca_{\text{скорр.}}$  при нарастании уровня иПТГ, что было расценено как ПГПТ. Медиана исходного уровня

$Ca_{\text{скорр.}}$  составила 2,48 ммоль/л [2,47; 2,52], медиана иПТГ — 107,5 пг/мл [86,8; 133,0]. Другие лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена представлены в таблице 1. Структурные изменения в почках по типу нефролитиаза/нефрокальциноза определялись в 52% случаев, снижение минеральной плотности костей до уровня остеопении и остеопороза — в 4,8 и 61,9%, при этом низкоэнергетические переломы отмечены у 19% пациентов. На фоне пробы с гидрохлоротиазидом через 3–5 дней отмечалось статистически значимое повышение уровня кальция (при сравнении  $Ca_{\text{скорр.}}$  до пробы и через 3–5 дней,  $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона, с учетом поправки Бонферрони  $P_0 = 0,025$ ) при сохранении повышенного уровня иПТГ (при сравнении иПТГ до пробы и через 3–5 дней после:  $p = 0,958$ ). Медиана  $Ca_{\text{скорр.}}$  составила 2,63 ммоль/л [2,59; 2,66], медиана иПТГ — 102,1 пг/мл [95,7; 124,1]. 15 пациентов из данной группы впоследствии были прооперированы, и диагноз ПГПТ был верифицирован гистологическим исследованием (у 14 больных — аденома околощитовидных желез (ОЩЖ), у 1 пациентки — множественные гиперплазии) в сочетании с нормализацией иПТГ в послеоперационном периоде. Три пациента из данной группы ожидают хирургического лечения, оставшиеся в связи с бессимптомным течением ПГПТ находятся под динамическим наблюдением.

Подтвердить диагноз ВГПТ на фоне короткой пробы с гидрохлоротиазидом удалось только у 1 пациента, у которого отмечалась нормализация концентрации иПТГ на фоне стойкой нормокальциемии по уровню  $Ca_{\text{скорр.}}$  (исходно  $Ca_{\text{скорр.}}$  2,35 ммоль/л, иПТГ 74,5 пг/мл; на 4-е сутки после инициации терапии гидрохлоротиазидом —  $Ca_{\text{скорр.}}$  2,27 ммоль/л, иПТГ 50,7 пг/мл). До начала пробы уровень витамина D составил 33,25 нг/мл. Из сопутствующих заболеваний можно отметить наличие микрофолликулы, а также снижение минеральной плотности костной ткани относительно ожидаемых возрастных значений. Пациент продолжает амбулаторное наблюдение, на фоне поддерживающей дозы гидрохлоротиазидом 25 мг достигнута нормокальциемия, нормокальциурия и стойкое поддержание иПТГ в референсном диапазоне.

В 3-й группе результаты короткой пробы не позволяли однозначно установить диагноз, что в большинстве случаев потребовало продолжения пробы с гидрохлоротиазидом



Рисунок 1. Разделение пациентов по группам по результатам исследования.

Таблица 1. Характеристика основных показателей фосфорно-кальциевого обмена до и через 3–5 дней после приема гидрохлортиазида

Группы	N	До пробы						На пробе (через 3–5 дней)	
		иПТГ, пг/мл	Ca <sub>скорр.</sub> , ммоль/л	P, ммоль/л	Ca суточной мочи, ммоль/сут	СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	25(OH)D, нг/мл	иПТГ, пг/мл	Ca <sub>скорр.</sub> , ммоль/л
1	21	107,5 [86,8; 133,0]	2,48 [2,47; 2, 52]	0,93 [0,87; 0,97]	9,4 [8,7; 11,9]	82 [77; 87]	30,8 [20,8; 43,5]	102,1 [95,7; 124,1]	2,63 [2,59; 2,66]
2	1	74,5	2,35	0,9	13,05	111	33,25	50,7	2,27
3	6	97 [83,1; 117,0]	2,39 [2,33; 2,45]	1,03 [1; 1,08]	10,5 [9,3; 11,6]	85,8 [82,9; 86]	33 [31,5; 48]	91,3 [86,9; 124]	2,47 [2,42; 2,48]

в суточной дозе 50 мг. Медиана Ca<sub>скорр.</sub> исходно составила 2,39 ммоль/л [2,33; 2,45], медиана иПТГ 97,0 пг/мл [83,1; 117,0]; на 3–5 сутки после начала пробы — медиана Ca<sub>скорр.</sub> составила 2,47 ммоль/л [2,42; 2,48], медиана иПТГ — 91,3 пг/мл [86,9; 124,0]). Статистически значимых различий по уровню иПТГ и Ca<sub>скорр.</sub> получено не было (p=0,753 и p=0,5 соответственно). Другие лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена представлены в таблице 1. Структурные изменения в почках по типу нефролитиаза/нефрокальциноза наблюдались в 66,7% случаев, снижение минеральной плотности костей до уровня остеопении/остеопороза выявлены у большинства пациентов (33,3/50%), при этом низкоэнергетические переломы отмечены у 1 пациента. Всем пациентам было рекомендовано продолжить пробу с гидрохлортиазидом 50 мг/сут до 2 нед, однако сведения имеются только о 4 из них. У двух был подтвержден ПГПТ, пациентки были прооперированы, по результатам гистологического исследования верифицирована аденома ОЩЖ. У 1 больной через 2 нед была достигнута нормализация иПТГ с сохранением нормокальциемии, что позволило установить диагноз ВГПТ. Одной пациентке рекомендован динамический контроль, так как результаты пробы были интерпретированы как сомнительные — значимое снижение иПТГ относительно исходных значений (но не нормализация) с сохранением средненормальных показателей Ca<sub>скорр.</sub> У остальных пациентов (n=2) исход неизвестен в связи с тем, что они продолжили наблюдение амбулаторно по месту жительства и не предоставили результаты лабораторных анализов в динамике.

Далее нами был проведен сравнительный анализ между пациентами 1-й и объединенной группы (2+3). При сравнении группы статистически значимо отличались друг от друга только по исходным уровням Ca<sub>скорр.</sub> (2,48 ммоль/л [2,47; 2,52] против 2,35 ммоль/л [2,32; 2,45] соответственно; p=0,003, U-тест, с учетом поправки Бонферрони P<sub>0</sub>=0,006), при этом различий в концентрациях иПТГ, суточной кальциурии, рСКФ, фосфора не выявлено. Кроме того, группы были сопоставлены по частотам классических осложнений ПГПТ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ВГПТ и нПГПТ имеют аналогичную биохимическую картину, хотя патогенез данных заболеваний и, как следствие, подходы к лечению значительно различаются. Нормо-

кальциемический вариант ПГПТ развивается в результате автономной гиперсекреции ПТГ одной или несколькими ОЩЖ. При вторичном генезе гиперпаратиреоза повышение уровня гормона является реакцией на снижение сывороточного кальция вследствие различных состояний. Секреция ПТГ остается повышенной до тех пор, пока не устранены причины, связанные с недостаточным поступлением и/или усиленным выведением солей кальция из организма, на что и должна быть направлена терапия ВГПТ. Лечение нПГПТ заключается в нормализации секреции иПТГ путем паратиреоидэктомии.

Гиперкальциурия — одна из основных причин избыточного выведения кальция из организма. Большая часть отфильтрованного кальция реабсорбируется в нефроне. Этот процесс включает два основных этапа: 1) кальций пассивно реабсорбируется в проксимальных канальцах и петле Генле по электрохимическому градиенту, создаваемому реабсорбцией натрия и воды; 2) активный транспорт кальция в соответствии с изменениями его баланса в дистальном канальце и прилегающем соединительном сегменте (участок между дистальным канальцем и кортикальным собирательным канальцем). ПТГ и кальцитриол стимулируют этот активный процесс. На реабсорбцию ионов кальция и их экскрецию с мочой может влиять назначение диуретиков. Экскреция кальция увеличивается при приеме петлевых диуретиков и снижается при приеме тиазидных препаратов и амилорида. То, как проявляются эти эффекты, связано с механизмами транспорта натрия, хлоридов и кальция в различных сегментах, чувствительных к данным лекарственным средствам [5, 6].

ВГПТ, вызванный гиперкальциурией, может быть результатом избыточного потребления продуктов, содержащих соли натрия, чая и кофе, приема фуросемида (наиболее часто используемого петлевого диуретика), поэтому тщательный сбор анамнеза позволит исключить эти причины. Существуют генетические дефекты, вызывающие гиперкальциурию (мутации в генах *CLDN16*, *CLCN5*, *TRPV5*, *OCRL1*, *SLC34A3/NPT2c*, *SCL34A1/NPT2a*, *SLC9A3R1/NHERF1*, *NKCC2*, *ROMK1*), однако они встречаются редко, и выявляются, как правило в детском и подростковом возрасте, в ходе генетического тестирования [7].

Провокационный тест с тиазидными диуретиками помогает дифференцировать нПГПТ от ренальной гиперкальциурии. Гидрохлортиазид и другие препараты

данной группы ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего снижается реабсорбция этих ионов в дистальных отделах канальцев. Эти препараты усиливают выведение с мочой калия, магния, гидрокарбонатов и фосфатов, при этом задерживают в организме ионы кальция и ураты. Несмотря на то, что классический вариант 2-недельной провокации с тиазидами ("thiazide challenge") для дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза был описан в 2009 г. V.H. Eisner и соавт., попытки использовать тиазиды с этой целью предпринимались и раньше [8, 9]. Так, в работе 1977 г. описано использование гидрохлоротиазида в дозе 50 мг каждые 8 ч в течение 4 дней у пациентов с пограничными уровнями кальциемии, при этом проводилась динамическая оценка уровней иПТГ и кальция, на основании которой устанавливался окончательный диагноз и принималось решение о дальнейшей тактике [9].

Проба с тиазидными диуретиками имеет ряд существенных ограничений. Не рекомендуется ее проведение у пациентов со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. С одной стороны, хроническая болезнь почек 3–5-й стадии сама по себе является причиной повышения уровня иПТГ, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. С другой — клиренс креатинина менее 30 мл/мин является абсолютным противопоказанием к приему препарата [3].

В большинстве случаев в результате модифицированной короткой пробы с гидрохлоротиазидом нами был подтвержден первичный генез гиперпаратиреоза (у 21 из 28 пациентов, 75%). Данная провокация, как правило, приводит к развитию гиперкальциемии (в том числе на 3–5-е сутки после инициации пробы), что является ценным диагностическим критерием, помимо отсутствия нормализации иПТГ. Несмотря на отсутствие гиперкальциемии на 3–5-е сутки, повышение уровня иПТГ от исходных значений также может быть расценено как проявление ПГПТ. При сравнении лиц с нПГПТ и объединенной группы (ВГПТ + сомнительные результаты пробы) были выявлены статистически значимые различия только по исходным уровням  $\text{Ca}_{\text{скорр}}$  при этом различий по другим параметрам фосфорно-кальциевого обмена и рСКФ выявлено не было. Как в случае нПГПТ, так и при ВГПТ фиксировались структурные изменения в почках, костная патология, что не позволяет использовать наличие классических осложнений ПГПТ в дифференциальной диагностике. Наши результаты в целом согласуются с данными ретроспективного анализа M. Griebeler и соавт., посвященному случаям гиперкальциемии, ассоциированной с приемом тиазидных диуретиков [10]. Частота выявления гиперкальциемии в исследовании коррелировала с частотой ПГПТ в городе, где проводился набор пациентов для исследования. Среди всех пациентов (221) с тиазид-ассоциированной гиперкальциемией у 24% пациентов был позднее диагностирован ПГПТ. Основываясь на сохранении гиперкальциемии после окончания приема тиазидов, авторы предположили, что всего в исследуемой когорте ПГПТ мог быть причиной гиперкальциемии в 71% случаев [10].

В случае если по результатам пробы у пациента верифицирован диагноз ВГПТ, дальнейшее наблюдение

рекомендуется у уролога и/или нефролога. Для коррекции гиперкальциурии может быть рассмотрен вопрос о возможности терапии тиазидными диуретиками в долгосрочной перспективе. Эффективность данной терапии в отношении снижения суточной кальциурии и, следовательно, прогрессирования нефролитиаза и рецидива почечных колик была неоднократно продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований [4].

#### Клиническая значимость результатов

Впервые проведено изучение возможности применения короткой функциональной пробы с гидрохлоротиазидом в дифференциальной диагностике между нПГПТ и ВГПТ вследствие синдрома гиперкальциурии в условиях стационара. Полученные результаты имеют высокую значимость для верификации диагноза у госпитализированных больных с неуточненным генезом гиперпаратиреоза.

#### Ограничения исследования

Сохранение нормокальциемии при повышенном уровне иПТГ у пациентов из 3-й группы не позволяло однозначно установить диагноз за короткий период наблюдения. У ряда пациентов из представленной выборки не было достигнуто целевого уровня 25(OH) витамина D > 30 нг/мл.

#### Направления дальнейших исследований

Увеличение мощности исследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено изучение возможности применения короткой провокационной пробы с гидрохлоротиазидом в дифференциальной диагностике между нПГПТ и ВГПТ вследствие гиперкальциурии в условиях стационара. Полученные результаты имеют высокую значимость для верификации диагноза у госпитализированных больных с неуточненным генезом гиперпаратиреоза.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Данное исследование выполнено в рамках государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом», регистрационный номер 121030100032-7.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных или потенциальных конфликтов интересов.

**Участие авторов.** Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования; Еремкина А.К. — сбор и обработка материала; Елфимова А.Р. — статистический анализ данных; Еремкина А.К., Карасева Е.В., Абойшева Е.А. — анализ литературных данных; Еремкина А.К., Карасева Е.В., Абойшева Е.А., Елфимова А.Р., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Ковалева Е.В., Фадеева М.И., Маганева И.С. — написание основного текста и редактирование статьи; Мокрышева Н.Г. — внесение правок и финальное редактирование. 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. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33-R63. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1044>
2. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
3. Eisner BH, Ahn J, Stoller ML. Differentiating Primary from Secondary Hyperparathyroidism in Stone Patients: The "Thiazide Challenge." *J Endourol*. 2009;23(2):191-192. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2008.0567>
4. Mirnaya SS, Eremkina AK. Hypercalciuria and hyperparathyroidism — is there always a connection? *Obe Metab*. 2022;19(1):92-95. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12788>
5. Edwards A, Bonny O. A model of calcium transport and regulation in the proximal tubule. *Am J Physiol Physiol*. 2018;315(4):F942-F953. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00129.2018>
6. Alexander RT, Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Physiol*. 2017;312(6):F998-F1015. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00032.2017>
7. Corbetta S. Normocalcemic Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019;51:23-39. doi: <https://doi.org/10.1159/000491036>
8. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for Secondary Hyperparathyroidism in Idiopathic Hypercalciuria. *J Clin Invest*. 1977;185(5):518-523. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-197705000-00003>
9. Coffey RJ, Lee TC, Canary JJ. The Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 1977;185(5):518-523. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-197705000-00003>
10. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1166-1173. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3964>

Рукопись получена: 18.07.2022. Одобрена к публикации: 05.08.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Карасева Елена Вячеславовна [Elena V. Karaseva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0131-395X>; SPIN-код: 5837-2136; e-mail: karaseva1mgmu@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Ajnetdinova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Абойшева Елизавета Андреевна [Elizaveta A. Aboisheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0306-6588>; SPIN-код: 3828-3502; e-mail: aboysheva.elizaveta@endocrincentr.ru

Фадеева Мария Игоревна [Mariya I. Fadeeva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2443-7277>; SPIN-код: 8647-2286; e-mail: fadeeva.mariya@endocrincentr.ru

Маганева Ирина Сергеевна [Irina S. Maganeva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0067-3622>; SPIN-код: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru

Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; SPIN-код: 7387-6791; e-mail: hypopara.enc@gmail.com

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; SPIN-код: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Еремкина А.К., Елфимова А.Р., Абойшева Е.А., Карасева Е.В., Фадеева М.И., Маганева И.С., Ковалева Е.В., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г. Возможности применения короткой функциональной пробы с гидрохлоротиазидом в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 52-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13150>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Eremkina AK, Elfimova AR, Aboisheva EA, Karaseva EV, Fadeeva MI, Maganeva IS, Kovaleva EV, Gorbacheva AM, Bibik EE, Mokrysheva NG. The short test with hydrochlorothiazide in differential diagnosis between primary normocalcemic and secondary hyperparathyroidism for inpatient treatment. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):52-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13150>

## ДВЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ВОЗРАСТЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© А.В. Мартюшев-Поклад\*, Д.С. Янкевич, М.В. Петрова, Н.Г. Савицкая

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** В основе многих возрастзависимых заболеваний (ВЗЗ), важнейшей проблемы современного здравоохранения, лежит инсулинорезистентность (ИР), поэтому адекватное понимание механизмов развития ИР необходимо для действенной профилактики ВЗЗ.

**ЦЕЛЬ.** Проанализировать существующие модели, отражающие причины и механизмы развития ИР, для обоснования наиболее результативной стратегии профилактики ВЗЗ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Анализ источников из elibrary.ru, PubMed и Google Scholar по ИР и гиперинсулинемии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В обзоре проанализированы две модели развития ИР и взаимосвязей между ИР, гиперинсулинемией (ГИ) и ожирением. Преобладающая модель рассматривает ожирение (нарушение баланса между калорийностью рациона и расходом энергии) как основной фактор развития ИР, а ГИ — как следствие ИР, малозначимое для исходов ИР. Эта модель противоречит многим экспериментальным и клиническим данным. Соответствующая ей стратегия борьбы с ВЗЗ — гипокалорийный рацион и фармакотерапия ИР — показала недостаточную результативность.

Альтернативная модель (ИР как следствие ГИ, а ожирение — одно из проявлений ИР) лучше согласуется с современными экспериментальными и клиническими данными и позволяет более точно объяснять механизмы развития ВЗЗ и эффективнее корректировать неблагоприятные факторы образа жизни. Ей соответствует иная стратегия борьбы с ВЗЗ (акцент на низкоуглеводном рационе и достаточной пищевой паузе с учетом других факторов развития ИР).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пересмотр преобладающей модели развития ИР открывает возможности для повышения результативности ранней профилактики широкого спектра ВЗЗ, в которых значима роль ИР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулинорезистентность; гиперинсулинемия; ожирение; митохондриальная дисфункция; возрастзависимые заболевания; профилактика.

## TWO MODELS OF INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT AND THE STRATEGY TO COMBAT AGE-RELATED DISEASES: LITERATURE REVIEW

© Andrey V. Martyushev-Poklad\*, Dmitry S. Yankevich, Marina V. Petrova, Nataliya G. Savitskaya

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Insulin resistance (IR) is the root cause of most age-related diseases (ARD), the major challenge for today's health systems. Therefore, adequate understanding of the mechanisms underlying IR is essential to build effective ARD prevention.

**OBJECTIVE:** Analyze the existing models of IR causation and progression in order to justify the most effective ARD prevention strategy.

**METHODS:** Search and analysis of publications on IR and hyperinsulinemia (HI) from databases elibrary.ru, PubMed, and Google Scholar.

**RESULTS:** Two models of IR development are analyzed along with the relationship between IR, HI, and obesity. The prevailing model considers obesity (imbalance of caloric intake and energy expenditure) as the main factor in the development of IR; HI is seen as a consequence of IR, mostly insignificant for the outcomes of IR. The model contradicts many experimental and clinical findings. The strategy to combat ARDs that follows from the model (hypocaloric diet and pharmacotherapy of IR) has proven mostly ineffective.

The alternative model (IR as a consequence of HI, and obesity as one of IR manifestations) is more consistent with the pool of experimental and clinical data. It more precisely predicts ARD development and allows more adequate correction of adverse lifestyle factors. It corresponds to a different strategy for combating ARD: emphasis on low-carb diet and longer fasting window combined with consideration of other factors of IR.

**CONCLUSION:** If the prevailing model of IR development is revised, this should open up opportunities for more effective early prevention of a wide range of chronic diseases in which the role of IR is significant.

**KEYWORDS:** insulin resistance; hyperinsulinemia; obesity; mitochondrial dysfunction; age-related diseases; prevention.



## ВВЕДЕНИЕ

Возрастзависимые заболевания (ВЗЗ) — это ключевая проблема современной медицины. В последние десятилетия в мире наблюдается не только увеличение их частоты, что можно было бы связать со старением населения, но и «омоложение». Фармакотерапия, направленная на контроль отдельных проявлений ВЗЗ, практически не влияет на долгосрочный прогноз. Существует концепция, основанная на понимании тесной связи ВЗЗ с факторами образа жизни, и концепция о «предотвратимых смертях» от ВЗЗ. Доля ВЗЗ составляет 2/3 всей смертности граждан в возрасте до 75 лет [1, 2].

Самым распространенным ранним проявлением ВЗЗ признана инсулинорезистентность (ИР). Так, ИР лежит в основе метаболического синдрома (МС) — признанного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований (ЗНО), сахарного диабета 2 типа (СД2), хронических обструктивных болезней легких, нейродегенеративных заболеваний, остеоартрита. ИР и МС тесно связаны с гиперинсулинемией (ГИ) и висцеральным ожирением.

Для эффективного противостояния эпидемии ВЗЗ необходимо глубокое и точное понимание ключевых патогенетических механизмов и причинно-следственных связей между факторами образа жизни и прогрессированием ВЗЗ. Это во многом определяет подход к профилактике ВЗЗ через коррекцию факторов образа жизни, а следовательно, и заболеваемость и смертность от ВЗЗ. Как показывают последние десятилетия, преобладающее представление о причинах и механизмах развития ИР и МС во многом не позволяет эффективно с ними бороться.

Цель — анализ существующих моделей, отражающих причины и механизмы развития ИР, для обоснования наиболее результативной стратегии профилактики ВЗЗ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием ключевых слов “insulin resistance”, “hyperinsulinemia”, “age-related diseases” и их аналогов на русском языке была проанализирована литература из баз данных Научной электронной библиотеки eLibrary.ru, PubMed и Google Scholar. Статьи выбирались на основе значимости для понимания роли ИР и ГИ, механизмов взаимосвязи между ИР, ГИ и ВЗЗ, а также для разработки практико-ориентированных подходов к модификации поведения пациента с ИР (ГИ), направленных на профилактику ВЗЗ и их осложнений.

Окончательный выбор источников был основан на суждении авторов о полноте и значимости для решения поставленных задач по выявлению подходов к борьбе с ВЗЗ.

Для анализа в данном обзоре были выбраны 49 статей, опубликованных в 1927–2021 гг. и позволяющих выявить ключевые параметры моделей развития ожирения и ИР, а также различия между моделями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

ИР определяют как снижение чувствительности клеток к инсулину и необходимость повышать выработку

или дозу препаратов инсулина для достижения адекватного тканевого ответа. Существующие методы диагностики позволяют лишь качественно судить о наличии ИР, но не оценить ее количественно. На ИР косвенно указывают ряд клинических признаков и лабораторные показатели. В широкой практике используется индекс ИР (НОМА-ИР), который рассчитывается на основе уровня инсулина и глюкозы в крови натощак.

Резистентность к инсулину (нарушение способности пациента с диабетом адекватно отвечать на инсулин) была впервые описана в литературе в 1927 г. [3].

«Отцом» концепции ИР как ключевого механизма развития СД2 считается Gerald Reaven [4]. В конце 1980-х гг. он четко сформулировал роль ИР и ГИ в развитии СД2, а также указал на причинно-следственную связь между ИР и атерогенной дислипидемией, ожирением, СД2, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Позже к этому списку добавились деменция и некоторые виды ЗНО.

ИР — это элемент естественной адаптации организма к особым физиологическим условиям, на что указывает существование физиологической ИР. Ее смысл заключается в необходимости регулировать доступность энергетических субстратов для разных тканей организма и процессы запаса энергии в жировой ткани.

Примером нормальной ИР является период сна: самый низкий уровень утилизации глюкозы наблюдается во время медленной фазы сна [5].

При нормальной беременности в организме матери значительно (на 50–60%) ограничивается утилизация глюкозы — с тем, чтобы обеспечить адекватное снабжение энергией плода в случае недостатка пищи. Эта физиологическая ИР обеспечивается выработкой плацентарных гормонов: человеческого плацентарного гормона роста и плацентарного лактогена, а также адипокинов — цитокинов, вырабатываемых жировой тканью матери (лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др.) [6]. После родов действие плацентарных гормонов прекращается, что должно приводить к естественному исчезновению ИР. Однако если на организм матери действуют другие факторы, способствующие развитию ИР (прежде всего неоптимальный рацион и режим питания, низкая физическая активность, кишечный дисбиоз), то ИР сохраняется и после родов [7].

Для периода полового созревания также характерно развитие временной ИР, которая может быть связана с колебаниями уровня гормона роста и функционально сопряженного с ним инсулиноподобного фактора роста 1, имеющего с инсулином общую систему передачи сигнала [8]. У детей с фоновой ИР в пубертате развивается более выраженная ИР, которая нередко не исчезает после пубертата, а продолжает прогрессировать. С ИР в период пубертата связывают дебют или обострение акне. Таким образом, физиологическая и патологическая ИР могут представлять непрерывный спектр состояний.

Существует обоснованное мнение о том, что ИР является адаптивной реакцией организма на избыток инсулина и заключается в формировании особой функциональной системы, затрагивающей основные мишени инсулина — печень, мышечную и жировую ткани [9].

В литературе представлены две принципиально различающиеся модели, описывающие причинно-следственные связи между ИР, ГИ и висцеральным ожирением, а также механизм их естественного развития:

Согласно первой модели, первична избыточная масса тела (ожирение), вследствие которой развивается ИР, а ГИ является компенсаторной реакцией поджелудочной железы на ИР.

Вторая модель предполагает, что первична избыточная выработка инсулина (ГИ), вследствие которой развивается ИР и висцеральное ожирение.

#### **Модель 1: ИР как следствие ожирения и воспаления, ГИ как компенсаторная реакция на ИР.**

Первая модель патогенеза ИР, сформировавшаяся в 1980-е гг. и в современном варианте подробно изложенная в обзоре 2018 г. [10], по-видимому, преобладает в российском профессиональном сообществе [11].

Согласно этой модели:

1. ключевой причиной системной ИР служит хронический избыток поступления в организм энергетических субстратов (высококалорийной пищи) над их использованием (низкий уровень основного обмена, недостаток физической активности);
2. в результате хронического избытка питательных веществ в клетках происходит накопление токсичных промежуточных продуктов окисления (глюкотоксичность, липотоксичность). В том числе речь идет об эктопическом накоплении жира в печени и скелетных мышцах. В ключевых инсулинзависимых органах-мишенях (печень, жировая ткань, скелетные мышцы) развивается внутриклеточный стресс;
3. внутриклеточный стресс и эктопические липиды вызывают ИР (через угнетение механизмов передачи сигнала) и запускают воспалительную реакцию. Хронический клеточный стресс в адипоцитах способствует их гибели. В жировой ткани развивается воспалительная реакция с выделением паракринных медиаторов воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и др.). Эти медиаторы могут усиливать липолиз и блокировать сигнал от инсулина. В печени ИР и накопление триглицеридов сопровождаются усилением глюконеогенеза и нарушением синтеза гликогена. Хроническое повышение липолиза в жировой ткани (через дислипидемию) может усиливать накопление липидов в мышцах и вызывать в них ИР. Снижение поглощения глюкозы мышцами вследствие ИР усугубляет гипергликемию, выработку и накопление триглицеридов в печени (липогенез *de novo*) и ее ИР;
4. ГИ — это реакция гиперсекреции поджелудочной железы (ПЖ) инсулина в ответ на ИР. Отдельной патогенетической роли в развитии ВЗЗ она не играет. Истощение секреторных возможностей ПЖ приводит к СД2.

Таким образом, в рамках этой модели патогенеза феномен ИР рассматривается как адаптация к условиям избыточного поступления нутриентов. На уровне клетки избыток питания вызывает стрессовую реакцию, в том числе окислительный стресс в митохондриях. Физиологическое значение ИР — снизить утилизацию глюкозы

и усилить процессы анаболизма. Второй аспект ИР как адаптивной реакции: в период избытка энергии запасание ее в форме жиров.

ИР как снижение клеточного ответа на инсулин складывается из снижения количества рецепторов инсулина на поверхности клетки и нарушения трансдукции сигнала («пострецепторного дефекта»).

Основное звено запуска ИР — это избыточное по отношению к тратам поступление в организм питательных веществ (источников энергии), «избыточное питание». Нарушения обмена, связанные с инсулином, зависят от полноты утилизации поступивших энергетических субстратов (активности расходования аденозинтрифосфата): при недостаточной утилизации не происходит полного окисления жиров, и в клетке накапливаются активные формы кислорода (АФК), токсичные полупродукты окисления. В результате либо повышается уровень токсичных метаболитов (жиров — диацилглицеридов, керамидов, ацелкарнитина; углеводов — конечных продуктов гликирования), которые создают перегрузку процессов утилизации (вызывают стресс эндоплазматического ретикула, окислительный стресс); либо в ответ на действие токсичных метаболитов питательных веществ развивается системное воспаление.

Ключевым механизмом развития ИР и, следовательно, связанных с ИР хронических заболеваний признается митохондриальная дисфункция [10], которая способствует эктопическому накоплению липидов и их метаболитов.

В норме на скелетные мышцы приходится до 80% расходов полученной с пищей глюкозы [10], поэтому недостаточная физическая активность служит важной причиной дисбаланса поступления и расходования энергии.

Важную роль в развитии ИР играют воспалительные медиаторы (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и др.), которые, влияя на трансдукцию сигнала, снижают чувствительность клеток-мишеней (прежде всего печени и жировой ткани) к инсулину. Воспаление является не первичным, а дополнительным усиливающим фактором для ИР.

Таким образом, несколько различных реакций на избыточное поступление нутриентов приводят к активному эктопическому накоплению липидов, что вызывает ИР в скелетных мышцах и печени. В данной модели гиперинсулинемия развивается как реакция на ИР, она вторична по отношению к дисфункции митохондрий, и ее роль относительно невелика.

Исходя из описанной концепции, для профилактики ИР (и, соответственно, связанных с ней ВЗЗ) необходимо избегать висцерального ожирения, а для этого поддерживать баланс между энергетической ценностью поступающей в организм пищи и расходом энергии. Это должно предотвратить накопление токсичных полупродуктов окисления, способствовать сохранению нормальной чувствительности к инсулину и, следовательно, поддержанию его выработки на оптимальном уровне. Для устранения уже развившейся ИР необходимы фармако-терапия и превышение затрат энергии над ее поступлением (перейти на «рациональное питание», преимущественно низкокалорийное, в сочетании с «достаточной физической активностью»).

### Модель 2: Инсулинорезистентность как следствие гиперинсулинемии, ожирение — одно из проявлений инсулинорезистентности.

Эта модель патогенеза ИР гораздо менее известна широкой профессиональной аудитории.

Большой вклад в изучение распространенности ГИ в популяции внес американский исследователь Joseph Kraft. В период с 1972 по 1992 гг. он собрал обширную (15 тысяч человек) базу данных профилей выработки инсулина пациентами натощак и через 30, 60, 120 и 180 мин после перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Впоследствии эта база была тщательно проанализирована [12–14].

Было обнаружено несколько характерных паттернов выработки инсулина:

1. нормальный профиль выработки инсулина — Kraft I (14% пациентов): низкий базальный уровень, пик через 30–60 мин после еды, возвращение к низкому уровню через 2 ч;
2. паттерн II (38% пациентов) характеризуется нормальным пиком и отсроченным (>2 ч) возвращением к базальному уровню;
3. паттерн III (41% пациентов) отражает отсроченный пик выработки инсулина — позже чем через 1 ч после ПТТГ;
4. при паттерне IV (3% пациентов) значительно повышена базальная выработка инсулина (ГИ натощак);
5. гипоинсулинемический ответ (Kraft V, 4% пациентов). Основные результаты популяционного исследования.

1. Более чем у 80% обследованных выявлялась ГИ (повышенный уровень инсулина натощак и/или через 2 ч после ПТТГ, а также площадь под кривой выработки инсулина), в т.ч. более чем у 90% больных диабетом, у 96% пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и у 76% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. То есть практически у каждого пациента с СД2 и нарушенной толерантностью к глюкозе можно подозревать наличие ГИ.

2. У большинства лиц с ГИ отсутствовало ожирение, то есть ожирение не служит причинным фактором для ИР и ГИ. Скорее всего, существует взаимозависимость между ожирением и ГИ. При этом ГИ длительное время является «безмолвным» (бессимптомным) состоянием и предшествует ожирению, будучи его основной причиной.

3. Паттерн ГИ невозможно определить ни по уровню инсулина натощак, ни по кривой уровня глюкозы после ПТТГ. Уровень инсулина натощак не коррелирует с выработкой инсулина после ПТТГ, поэтому не может служить надежным предиктором нарушений выработки инсулина.

Среди публикаций, поддерживающих вторую модель, можно выделить несколько ключевых обзоров, в которых детально обсуждаются причинно-следственные связи между ожирением, ИР и ГИ. Описание «углеводно-инсулиновой» модели ожирения и ИР представлено ниже как синтез этих обзоров.

История возникновения и конкуренции двух моделей развития ожирения восходит к началу XX в. [15]: эндокринная модель, предложенная еще в 1908 г. выдающимся немецким врачом Von Bergmann и поддер-

жанная другими авторитетными клиницистами, долгое время успешно применялась на практике, в то время как модель энергетического баланса подвергалась жесткой критике [16]. В 1930-е гг. доминировала эндокринная модель, так как ее подкреплял положительный практический опыт [17].

Однако после Второй мировой войны распространение научных идей, изложенных на немецком языке, постепенно сошло на нет, и к 1960-м гг., когда было выявлена ключевая роль инсулина в жировом обмене, уже преобладала модель энергетического баланса, а эндокринная гипотеза была «забыта». К этому времени в англоязычной научной среде ожирение воспринималось преимущественно как нарушение пищевого поведения, и им занимались больше психологи и психиатры [15]. С повестки дня ушла концепция избытка углеводистой пищи, возможной роли избыточной выработки инсулина и связанной с этим ИР, что позволило во многом переложить ответственность за ожирение с системы питания на «обжорство» и «лень» пациента [17].

«Переоткрытие» эндокринной (углеводно-инсулиновой) модели ожирения происходит только в последние 10 лет, по мере накопления убедительных данных о роли ГИ в патогенезе ИР и ожирения.

Современная версия углеводно-инсулиновой модели ожирения была сформулирована в 2018 г. D. Ludwig и C. Ebbeling [18]. В этой работе изложено обоснование и даны ответы на возможные критические вопросы к модели. Так, основной первопричиной развития ожирения служит питание, приводящее к ГИ — а это прежде всего избыток в рационе простых углеводов. В свою очередь, ГИ вызывает отложение жира, снижает доступность энергетических субстратов (жира) из-за угнетения его мобилизации (липолиза) и утилизации (бета-окисления в митохондриях). Меньшая доступность выработки энергии из жиров вызывает энергетический дефицит (проявляющийся в т.ч. мышечной слабостью, усталостью) и повышенный аппетит. То есть переедание является не только и не столько причиной, но и следствием ожирения. Причинно-следственные связи между энергетическим балансом и отложением жира обратны в сравнении с таковыми в модели энергетического баланса: чем больше у человека откладывается жира (на фоне избытка простых углеводов), тем больший энергетический дефицит испытывают его клетки из-за невозможности доступа к накопленным запасам и снижения метаболической пластичности. При этом простое ограничение калорий является стратегически необоснованной симптоматической мерой: низкокалорийная низкожировая диета лишь обостряет проблему энергетического дефицита, запуская режим голодания, снижая скорость обмена и вызывая хронический дистресс [18].

Templeman et al. предложено очень элегантное экспериментальное обоснование ГИ как основной причины ожирения [19]. Авторы исходят из того, что инсулин напрямую модулирует биохимические механизмы поглощения липидов клетками, липолиза и липогенеза. Повышенный уровень инсулина непосредственно связан с ожирением; пищевые и фармакологические воздействия, снижающие уровень инсулина, снижают и массу тела. Однако роль гиперсекреции инсулина как причины развития ожирения оставалась неоднозначной

в отсутствие прямых экспериментов с потерей функции. В данной работе такие эксперименты представлены. В частности, у мышей, генетически неспособных к гиперинсулинемии, оказалось невозможным вызвать алиментарное ожирение и жировой гепатоз (ключевое проявление ИР печени). У таких мышей на фоне гиперкалорийного рациона вместо ожирения происходит повышение базального обмена и трансформация белой жировой ткани в бурую.

Существуют и другие убедительные экспериментальные свидетельства ведущей роли ГИ в развитии ИР и ожирения [20, 21].

То, что именно повышенная выработка инсулина служит причиной набора массы тела в человеческой популяции, подтвердил, в частности, метод двусторонней менделевской рандомизации [22]: на выборке более 300 тысяч пациентов были сопоставлены данные о генетически обусловленной предрасположенности к повышенной выработке инсулина через 30 мин после ПТТГ и об индексе массы тела (ИМТ). Оказалось, что достоверность взаимосвязи между гиперсекрецией инсулина после ПТТГ и ИМТ настолько высока ( $\beta=0,098$ ,  $P=2,2 \times 10^{-21}$ ), что не оставляет сомнений в причинно-следственной связи между гиперсекрецией инсулина в ответ на глюкозу и избыточной массой тела, то есть подтверждает углеводно-инсулиновую модель ожирения. Напротив, генетическая предрасположенность к высокому ИМТ не влияет на выработку инсулина после ПТТГ.

Тот факт, что гиперсекреция инсулина предшествует инсулинорезистентности и является ее причиной, имеет экспериментальные доказательства и в условиях *in vitro* [23]. ГИ — это гормональный ответ на избыточное поступление в организм глюкозы и других активаторов бета-клеток ПЖ. Если он сочетается с определенными индикаторами редокс-состояния организма (избытка энергетических субстратов) и АФК, то развивается ИР. В качестве основного индикатора редокс-состояния на уровне клетки выступает  $NAD^+$  [24] — важнейший редокс-метаболит, кофактор для работы митохондрий, предиктор эффективности их работы. Он критически важен для регуляции метаболизма и долгожительства, влияет на выработку инсулина и развитие ИР. При старении и нарушении функции митохондрий уровень  $NAD$  снижается, и нарушение гомеостаза  $NAD^+$  выявляется при всех ВЗЗ, включая нейродегенеративные, СД2 и ЗНО. Поэтому  $NAD$  рассматривается как перспективный инструмент лечения нейродегенеративных и метаболических заболеваний [25].

Одним из острых дискуссионных вопросов является соотношение роли углеводов и жиров в липогенезе и индукции ожирения [26]. Для развития ожирения наиболее опасно сочетание в рационе углеводов с высоким гликемическим индексом и жиров. При этом углеводы играют роль «водителя», стимулирующего запасание жиров за счет значительного повышения выработки инсулина. Жир в этом процессе играет пассивную роль («пассажира»): под действием высокого уровня инсулина жировая ткань активно поглощает поступившие с пищей жиры. При этом мобилизация жиров и их утилизация в митохондриях через бета-окисление блокируются инсулином и высоким уровнем глюкозы.

Хроническое повышение выработки инсулина после еды (а еще важнее — натощак) стимулирует липогенез

и захват триглицеридов адипоцитами, поэтому играет основную роль в развитии ожирения. Этот процесс особенно важен при метаболическом программировании плода: ГИ и ожирение у беременной женщины «программируют» потомство на развитие ожирения (в раннем возрасте) и метаболических нарушений. Тезис о ключевой роли ГИ (прежде всего связанной с рационом и режимом питания) в развитии ИР у человека подтверждается большим количеством клинических исследований [27–32].

Преобладающую парадигму о первичности ожирения относительно ИР и ГИ ставят под сомнение клинические наблюдения, особенно в случаях, когда подозрение об ИР возникает при необъяснимой ГИ. Базальная ГИ (натощак) часто выявляется до развития ИР, ожирения и/или гипергликемии. Первичная гиперсекреция инсулина связана с худшим метаболическим фенотипом и клиническим прогнозом [33]. Даже в отсутствие ИР повышенная секреция инсулина натощак и после еды вызывает развитие ожирения (у лиц с ожирением и без ИР секреция инсулина повышена более чем на 50%), а снижение массы тела сопровождается снижением секреции инсулина на 35% даже без изменений чувствительности к инсулину [34]. То есть ГИ у лиц с ожирением — это не компенсация ИР, а причина ожирения.

Еще факты: при СД 1 типа введение инсулина часто приводит к системной ИР [35], у детей с ГИ повышен риск развития ожирения во взрослом возрасте, и ГИ является ранним индикатором метаболической дисфункции [36].

Таким образом, ведущая роль ГИ в развитии ожирения и ИР известна более 100 лет, заново «открыта» и подробно описана в современной версии углеводно-инсулиновой модели и подкреплена большим количеством экспериментальных и клинических данных.

Что же позволяет говорить о большом значении ГИ для развития ВЗЗ в целом, а не только метаболических расстройств? Как минимум, это логически вытекает из того, что ожирение признано важнейшим фактором риска практически всех ВЗЗ. А в основе ожирения (гиперплазии и гипертрофии адипоцитов) лежит именно ГИ. Два основных механизма, опосредующие причинно-следственные связи между ГИ и ВЗЗ (и даже в целом процессом старения) — это ИР и хроническое воспаление [37, 38].

ИР развивается по следующей логике [38].

1. Клетки многих тканей имеют инсулиннезависимый транспорт глюкозы (переносчик GLUT 1). Инсулинозависимы (в части утилизации глюкозы) мышцы и жировая ткань (переносчик GLUT 4). При определенных условиях (например, при физических нагрузках) мышцы могут поглощать глюкозу и без участия инсулина, при участии АМФ-зависимой протеинкиназы.
2. После приема пищи бета-клетки ПЖ секретируют инсулин. Количество инсулина (так называемый «инсулиновый индекс» (ИИ) пищи [39]) зависит от состава пищи (максимальным ИИ обладают глюкоза и крахмал, промежуточным — белковые продукты, низким — жиры), времени приема пищи (ИИ продукта может различаться в 1,5–2 раза утром и вечером [40, 41]), других факторов, определяющих реактивность бета-клеток — например, уровня окислительного стресса, выраженности хронического воспаления.

3. При взаимодействии инсулина с рецепторами происходит его погружение внутрь клетки (интернализация), позже рецептор возвращается на поверхность.
4. Если сохраняется гипергликемия и/или наступает следующий прием пищи, то бета-клетки ПЖ продолжают вырабатывать инсулин, минуя периоды функционального покоя. Инсулиновые рецепторы исчезают с поверхности клетки быстрее, чем возвращаются. Для нормализации уровня глюкозы в крови требуется больше инсулина, чем обычно. Это так называемая «острая» гиперинсулинемия, которая вызывает краткосрочную ИР из-за временного обратимого снижения количества рецепторов инсулина на поверхности клетки. Она устраняется путем снижения уровня инсулина (например, при пищевой паузе).
5. Если уровень глюкозы в крови повышается часто и надолго, то ГИ также продолжается долго, и ИР (десенситизация рецепторов) принимает стойкий и хронический характер. На десенситизацию рецепторов может действовать множество внутренних и внешних факторов: избыток углеводов в рационе (частота и длительность периодов ГИ), стресс (кортизол) и прием кортикостероидов (активаторы глюконеогенеза), свободные жирные кислоты (стимуляторы активности бета-клеток), лептин и др.

На фоне ГИ резистентность к инсулину в разных тканях развивается не одновременно. Особый интерес представляет то, что развитие ИР происходит прежде всего в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, а также в центральной нервной системе (ЦНС).

В инсулинзависимых тканях на развитие ИР влияют выраженность, длительность ГИ и наличие пауз. А эти факторы, в свою очередь, определяются составом рациона (ИИ пищи), режимом питания, наличием окислительного стресса и стимуляторов активности бета-клеток.

В мышцах ИР усиливается при отсутствии двигательной активности и на фоне высокого уровня кортизола: последний не только вызывает гипергликемию (за счет гликогенолиза и глюконеогенеза), но и напрямую снижает экспрессию GLUT-4, что препятствует поглощению глюкозы мышцами. Все это в целом провоцирует ГИ в сочетании с гипергликемией. Это состояние может развиваться на фоне хронического стресса и приема глюкокортикоидов. Среди лекарственных препаратов, способных вызывать ГИ, помимо кортикостероидов отмечены сульфонилмочевина, антипсихотические препараты и статины.

Ключевая негативная роль фруктозы в развитии ИР печени в последние годы привлекает большое внимание и находит всё большее подтверждение. Кроме того, избыток фруктозы вызывает повышение выработки мочевой кислоты и снижение активности эндотелиальной NO-синтазы, что способствует повышению тонуса сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии [42], а также подагры.

ИР находится в реципрокных отношениях с гипергликемией (ГГ). С одной стороны, ГГ сама по себе вызывает ИР (через ГИ и процессы гликирования); с другой стороны, ГГ может быть обусловлена ИР как в мышцах (снижение утилизации затрудняет снижение уровня глюкозы в крови), так и в печени (например, под действием фруктозы), при которой печень не метаболизирует глюкозу (в гликоген) и не тормозит глюконеогенез — то есть в условиях ИР печень активно вырабатывает глюкозу.

Взаимоотношения и причинно-следственные связи между хроническим системным воспалением, метаболической дисфункцией и ИР во многом остаются открытым вопросом [37]. С помощью противовоспалительных препаратов невозможно устранить ИР. Напротив, хроническая ГИ повышает системную экспрессию провоспалительных цитокинов (за счет прямого действия на иммунocyты) и стимулирует тканеспецифичное воспаление, прежде всего, в жировой ткани. Пролиферативные эффекты инсулина и формирование провоспалительного микроокружения в тканях на фоне ГИ особенно важны для развития ЗНО, и ГИ повышает риск ЗНО независимо от СД2, ожирения и метаболического синдрома [37].

Патофизиологические механизмы влияния ГИ на организм обусловлены многообразием эффектов инсулина на органы и ткани: повышение выработки АФК и конечных продуктов гликирования, стимуляция клеточной пролиферации, истощение и дисфункция бета-клеток ПЖ в результате длительной ГИ [43], повышенная выработка жирных кислот и триглицеридов печенью (это основной источник дислипидемии при ИР), повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, задержка натрия и воды. Посредством этих механизмов ГИ и прямо, и опосредованно вносит вклад в развитие большинства ВЗЗ и метаболических нарушений, в т.ч. всех хронических воспалительных состояний, метаболического синдрома, атеросклероза и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний, гестационного диабета и СД2, неалкогольного жирового гепатоза, ожирения, некоторых видов ЗНО, болезни Альцгеймера и других деменций, глаукомы, подагры, шизофрении и аутизма [38].

#### Практические аспекты

Описанные патогенетические модели ожирения (эндокринная и энергетического баланса) предполагают различие подходов к решению проблемы и ожирения, и ИР. Согласно модели энергетического баланса, не важно, в форме каких нутриентов человек получает калории; главное — общее содержание и плотность калорий, вне зависимости от их влияния на выработку гормонов; в лечении главное — это создание дефицита калорий: нужно «меньше есть» (особенно пищи с высоким содержанием калорий — то есть жиров) и «больше двигаться».

Согласно эндокринной модели, ожирение и связанные с ним заболевания обусловлены ГИ, в первую очередь из-за избытка легкоусвояемых углеводов. Это предполагает принципиально иную стратегию профилактики и лечения ожирения: необходимо снижать выработку инсулина через изменение рациона (прежде всего, ограничение продуктов с высоким ИИ для снижения пиковой выработки инсулина) и удлинение интервалов между приемами пищи (для снижения базальной выработки инсулина) [17, 18].

Впрочем, обе модели, скорее, взаимно дополняют, чем полностью исключают друг друга: избыток инсулина действительно влияет на пищевое поведение, подавляя насыщение и стимулируя аппетит, а правильное ограничение калорийности рациона (при низкоуглеводной диете) обеспечивает стойкий клинический результат. Основное различие между моделями энергетического баланса и эндокринной состоит в практических выводах: что делать, чтобы остановить прогрессирование ожирения и развитие ИР [15, 17].

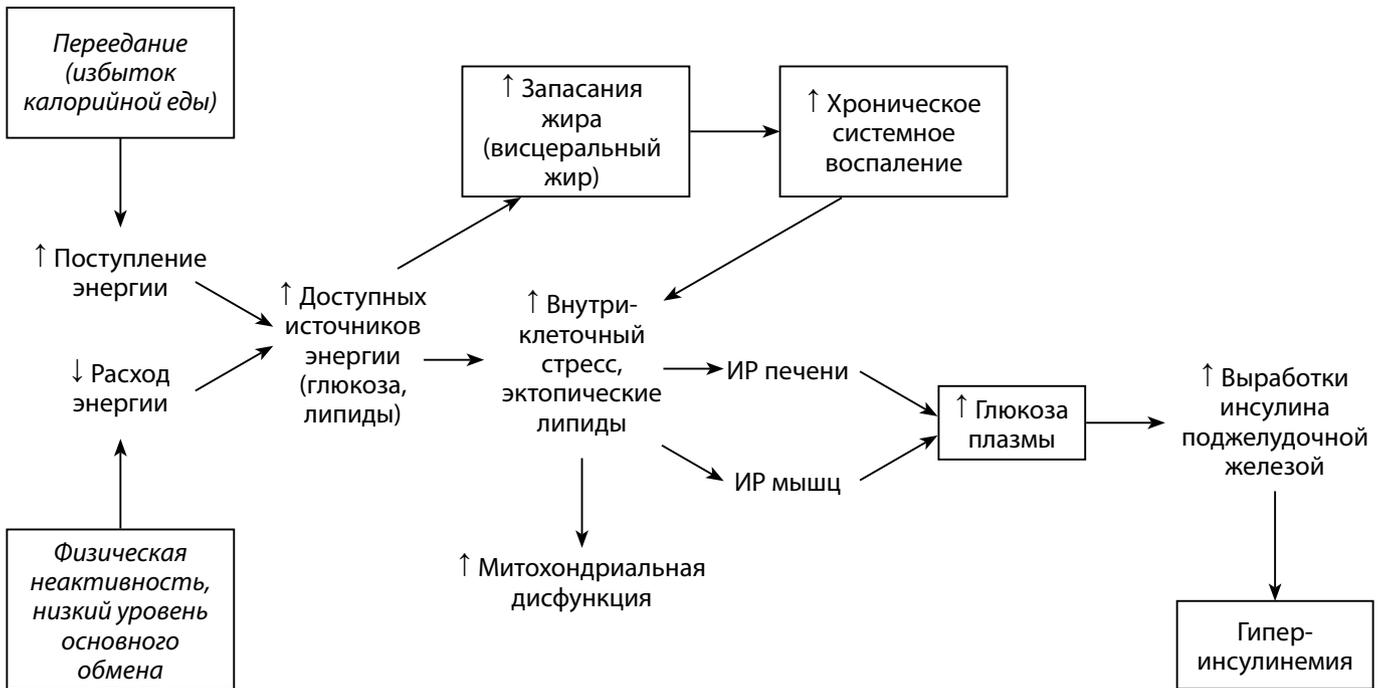


Рис. 1. Общепринятая модель ожирения как нарушения энергетического баланса. В рамки помещены параметры, которые могут быть измерены количественно.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В обзоре суммированы данные последних лет о значении ГИ в развитии ИР. Обсуждаются механизмы взаимосвязей между ГИ, ИР и ожирением, а также некоторые практические подходы к профилактике ГИ, связанные с коррекцией факторов образа жизни. Проанализированы две модели, описывающие патогенез ИР — важнейшего фактора риска и механизма развития ВЗЗ. Графические модели представлены на рисунках 1 и 2.

В медицинском сообществе доминирует модель, согласно которой первичен дисбаланс между поступлением энергии с пищей и ее расходом. Считается, что такой дисбаланс приводит к ожирению (без уточне-

ния конкретных механизмов), дисфункции митохондрий и системному воспалению, которые и служат причиной ИР. В свою очередь, в качестве компенсаторной реакции на ИР развивается ГИ. В такой модели стратегия борьбы с ИР основана на двух подходах: 1) снижении избыточной массы тела через низкокалорийную диету с последующим переходом на изокалорийную диету, в сочетании с повышением физической активности; 2) прямом снижении ИР посредством фармакотерапии. Таким образом, устранение ИР и снижение избыточной массы тела предлагается осуществлять в основном в рамках парадигмы энергетического баланса [16]. Как основа для долгосрочной коррекции избыточной массы тела и профилактики ВЗЗ эта модель продемонстрировала свою низкую

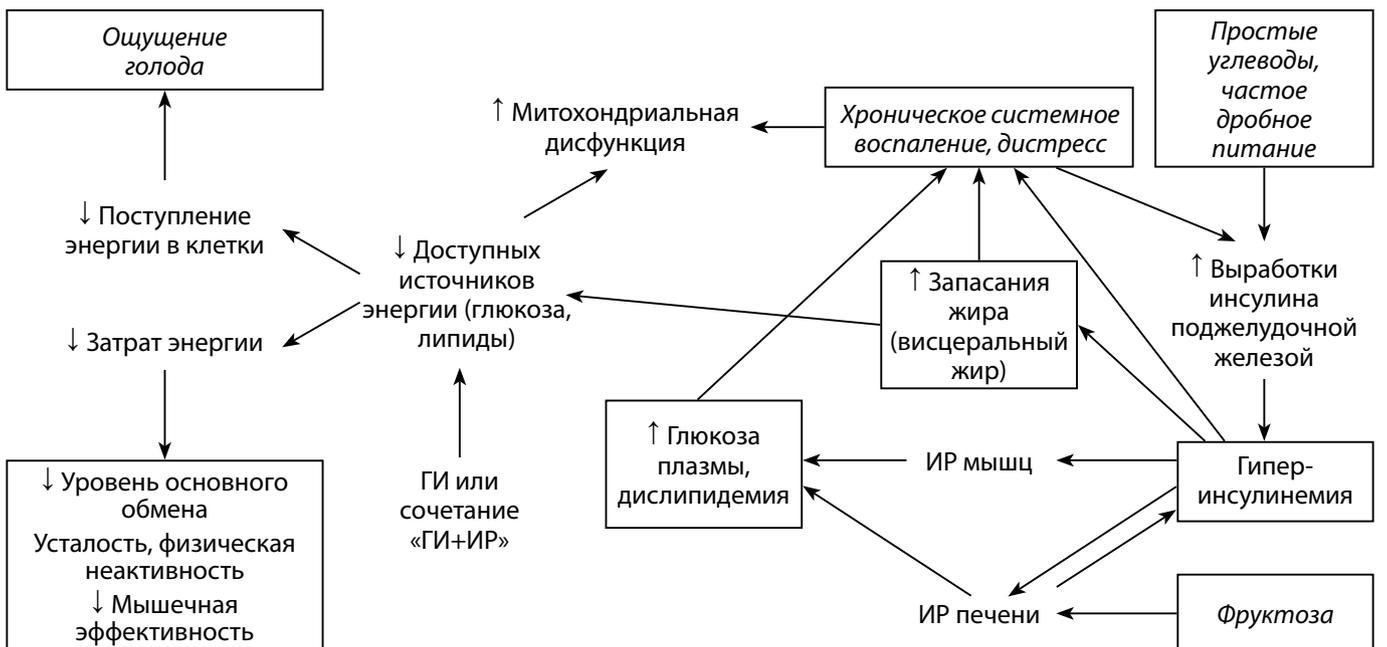


Рис. 2. Углеводно-инсулиновая (эндокринная) модель ожирения. Рамкой обозначены параметры, которые могут быть измерены количественно.

результативность: в последние 30 лет во всем мире продолжается неуклонный рост ожирения, заболеваемости и смертности от ВЗЗ — фактический «дефолт» системы профилактики ВЗЗ.

Преобладающая модель во многом игнорирует не только большой массив экспериментальных и клинических данных, указывающих на иные причинно-следственные связи между ГИ, ИР и ожирением, но и канонические представления о ведущей физиологической роли инсулина в липогенезе, липолизе и утилизации жиров — то есть в развитии ожирения. В том числе из-за этого на основе некорректных представлений формируется заведомо неэффективная стратегия борьбы с ожирением, ИР и в конечном счете — с ВЗЗ.

Вторая модель патогенеза ИР является не чем-то принципиально новым, а логическим продолжением и развитием эндокринной модели ожирения, сформулированной еще в начале XX в. Эта модель не несет глубинного противоречия с моделью энергетического баланса, а уточняет ее. Она в полной мере учитывает современные представления о молекулярных механизмах действия инсулина, о ведущей роли митохондрий в энергетическом обмене и о естественном чередовании основных энергетических субстратов в клетке. Так, в период после приема пищи преимущественным субстратом окисления является глюкоза, а в состоянии пищевой паузы — жиры. Инсулин служит одним из ключевых переключателей между этими режимами, поэтому при хронической ГИ происходит снижение метаболической гибкости, необходимой для адаптации [44].

Борьба с ИР, основанная на снижении массы тела через ограничение калорийности рациона, оказывается эффективной лишь при правильном подборе состава этого рациона и режима питания. В частности, низкокалорийная диета значительно уступает по долгосрочной эффективности низкоуглеводной диете [45], и в целом лишь менее 20% пациентов, снизивших массу тела на низкокалорийной диете, сохраняют полученный результат в течение длительного времени [46]. Таким образом, борьба с ожирением и ИР в реальной клинической практике остается нерешенной проблемой [47], что в целом указывает на несостоятельность доминирующей модели ИР.

ГИ можно рассматривать как самый ранний симптом и причину метаболических нарушений, в т.ч. метаболического синдрома. Важно отметить, что ГИ натощак предшествует развитию гипергликемии в среднем на 20–24 года [43, 48, 49]. ГИ предшествует развитию ожирения и является фактором его развития [50, 51]. Наиболее ранним точным маркером предиабета, СД2 и повышенного сер-

дечно-сосудистого риска является не отдельно ПТТГ или уровень инсулина натощак, а профиль выработки инсулина (наличие ГИ) после ПТТГ [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИР служит ранним универсальным предиктором важнейших ВЗЗ, поэтому полнота и адекватность модели патогенеза ИР критически важны для выстраивания эффективной стратегии борьбы с ВЗЗ.

Преобладающая сегодня модель развития ИР (согласно которой первично ожирение, а ГИ развивается как реакция на ИР) вступает в противоречие с большим массивом экспериментальных и клинических данных. Основанная на ней стратегия борьбы с ВЗЗ (акцент на низкокалорийной диете и фармакологической коррекции ИР) в целом показала недостаточную результативность.

Современным системным представлениям о роли инсулина в энергетическом и пластическом обмене, массиву экспериментальных и клинических данных в большей степени соответствует альтернативная модель патогенеза ИР, согласно которой первична хроническая ГИ, а ИР и ожирение в целом вторичны.

Стратегия борьбы с ВЗЗ, вытекающая из альтернативной модели (акцент на низкоуглеводном рационе и достаточной пищевой паузе в сочетании с учетом других факторов развития ИР), открывает возможности для ранней (донозологической) профилактики широкого спектра хронических заболеваний, в патогенезе которых значима роль ИР.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Аналитическое исследование выполнено в рамках государственного задания № 075-00483-21-01 «Превентивные технологии персонализированной геропротекции».

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

**Участие авторов.** А.В.Матюшев-Поклад — концепция работы, получение, анализ данных, написание статьи. Д.С.Янкевич — концепция работы, анализ данных, интерпретация результатов, внесение в рукопись существенных правок. М.В.Петрова — концепция работы, внесение в рукопись существенных правок. Н.Г.Савицкая — концепция работы, внесение в рукопись существенных правок. 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. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014;384(9937):45-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60648-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60648-6).
2. Eurostat [Internet]. Preventable and treatable mortality statistics. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Preventable\\_and\\_treatable\\_mortality\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Preventable_and_treatable_mortality_statistics) [cited: 08.01.2022]
3. Lawrence RD. An insulin resistant case of diabetes. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1927;21(2): 250-251.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
5. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, et al. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest*. 1991;88(3):934-942. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI115396>.
6. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(S2):S112-119. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-s202>.

7. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>
8. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep.* 2016;16(7):64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0751-5>
9. Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности // *Вестник новых медицинских технологий.* [Internet]. — 2016. — №1. — С. 60-67. [Makisheva RT. Adaptivnyi smysl insulinorezistentnosti. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* [Internet]. 2016;1:60-67. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptivnyy-smysl-insulinorezistentnosti> [Ссылка активна на 14.07.2021].
10. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
11. Барсуков И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции // *ПМЖ.* — 2021. — Т. 29. — №2. — С. 26-30. [Barsukov IA, Demina AA. Obesity and insulin resistance: pathogenesis and ways of correction. *RMJ.* 2021;29(2):26-30. (In Russ.)].
12. Kraft JR. Detection of Diabetes Mellitus In Situ (Occult Diabetes). *Lab Med.* 1975;6(2):10-22. doi: <https://doi.org/10.1093/labmed/6.2.10>
13. Crofts C, Schofield G, Zinn C, et al. Identifying hyperinsulinaemia in the absence of impaired glucose tolerance: An examination of the Kraft database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118(2):50-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.007>
14. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH, Crofts C. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart.* 2017;4(2):e000656. doi: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000656>
15. Taubes G. The science of obesity: what do we really know about what makes us fat? An essay by Gary Taubes. *BMJ.* 2013;346(5):f1050. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f1050>
16. Newburgh LH, Johnston MW. The Nature of Obesity. *J Clin Invest.* 1930;8(2):197-213. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI100260>
17. Noakes TD. So What Comes First: The Obesity or the Insulin Resistance? And Which Is More Important? *Clin Chem.* 2018;64(1):7-9. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.282962>
18. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond «Calories In, Calories Out». *JAMA Intern Med.* 2018;178(8):1098-1103. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2933>
19. Templeman NM, Skovsoe S, Page MM, et al. A causal role for hyperinsulinemia in obesity. *J Endocrinol.* 2017;232(3):R173-R183. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0449>
20. Paris M, Bernard-Kargar C, Berthault MF, et al. Specific and combined effects of insulin and glucose on functional pancreatic beta-cell mass in vivo in adult rats. *Endocrinology.* 2003;144(6):2717-2727. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2002-221112>
21. Mahler RJ. The relationship between the hyperplastic pancreatic islet and insulin insensitivity in obesity. *Acta Diabetol Lat.* 1981;18(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02056101>
22. Astley CM, Todd JN, Salem RM, et al. Genetic Evidence That Carbohydrate-Stimulated Insulin Secretion Leads to Obesity. *Clin Chem.* 2018;64(1):192-200. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.280727>
23. Corkey BE. Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes.* 2012;61(1):4-13. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1483>
24. Katsyuba E, Romani M, Hofer D, Auwerx J. NAD+ homeostasis in health and disease. *Nat Metab.* 2020;2(1):9-31. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0161-5>
25. Maiese K. Nicotinamide as a Foundation for Treating Neurodegenerative Disease and Metabolic Disorders. *Curr Neurovasc Res.* 2021;18(1):134-149. doi: <https://doi.org/10.2174/1567202617999210104220334>
26. Kopp W. Development of Obesity: The Driver and the Passenger. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13(1):4631-4642. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S280146>
27. Kopp W. High-insulinogenic nutrition - an etiologic factor for obesity and the metabolic syndrome? *Metabolism.* 2003;52(7):840-844. doi: [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(02\)05294-0](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(02)05294-0)
28. Kopp W. How Western Diet And Lifestyle Drive The Pandemic Of Obesity And Civilization Diseases. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12(1):2221-2236. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S216791>
29. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, et al. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab.* 2012;16(6):723-737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.019>
30. Le Stunff C, Bougneres P. Early changes in postprandial insulin secretion, not in insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. *Diabetes.* 1994;43(5):696-702. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.43.5.696>
31. Schofield CJ, Sutherland C. Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(8):972-979. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03655.x>
32. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118-127. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>
33. Tricò D, Natali A, Arslanian S, et al. Identification, pathophysiology, and clinical implications of primary insulin hypersecretion in nondiabetic adults and adolescents. *JCI Insight.* 2018;3(24):e124912. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124912>
34. Van Vliet S, Koh HE, Patterson BW, et al. Obesity Is Associated With Increased Basal and Postprandial  $\beta$ -Cell Insulin Secretion Even in the Absence of Insulin Resistance. *Diabetes.* 2020;69(10):2112-2119. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-0377>
35. Gregory JM, Cherrington AD, Moore DJ. The Peripheral Peril: Injected Insulin Induces Insulin Insensitivity in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(5):837-847. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi19-0026>
36. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J Endocr Soc.* 2019;3(9):1727-1747. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00065>
37. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *J Diabetes Metab.* 2021;45(3):285-311. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>
38. Crofts CAP, Zinn C, Wheldon M, Schofield G. Hyperinsulinemia: A unifying theory of chronic disease? *Diabetes.* 2015;1(4):34-43. doi: <https://doi.org/10.15562/diabetes.2015.19>
39. Holt SH, Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(5):1264-1276. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.5.1264>
40. Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Polonsky KS. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *Am J Physiol Metab.* 1992;262(4):E467-E475. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.4.E467>
41. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(12):2504-2512. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20460>
42. Gugliucci A. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics. *Front Biosci.* 2019;24(2):4713. doi: <https://doi.org/10.2741/4713>
43. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes.* 2004;53(3):S16-S21.
44. Stumvoll M, Jacob S, Wahl HG, et al. Suppression of systemic, intramuscular, and subcutaneous adipose tissue lipolysis by insulin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3740-3745. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6898>
45. Tobias DK, Chen M, Manson JE, et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):968-979. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00367-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00367-8)
46. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):222S-225S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.222S>
47. Tucker S, Bramante C, Conroy M, et al. The Most Undertreated Chronic Disease: Addressing Obesity in Primary Care Settings. *Curr Obes Rep.* 2021;10(3):396-408. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00444-y>
48. Dankner R, Chetrit A, Shanik MH, et al. Basal state hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults heralds dysglycemia after more than two decades of follow up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(7):618-624. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2322>

49. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non—insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: The barilla factory revisited. *Metabolism*. 1999;48(8):989-994. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(99\)90195-6](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(99)90195-6)
50. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, et al. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab*. 2012;16(6):723-737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.019>
51. Ludwig DS, Friedman MI. Increasing adiposity: consequence or cause of overeating. *JAMA*. 2014;311(21):2167-2168. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4133>

Рукопись получена: 04.04.2022. Одобрена к публикации: 30.05.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Мартюшев-Поклад Андрей Васильевич**, к.м.н. [**Andrey V. Martyushev-Poklad**, MD, PhD]; адрес: Россия, 107031, Москва, Петровка ул., д. 25, стр. 2. [address: 25 bld 2 Petrovka street, 107031 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1193-1287>; SPIN-код: 3505-7526; e-mail: [avmp2007@gmail.com](mailto:avmp2007@gmail.com)

**Янкевич Дмитрий Станиславович**, к.м.н. [Dmitry S. Yankevich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>; SPIN-код: 6506-8058; e-mail: [yanson\\_d@mail.ru](mailto:yanson_d@mail.ru)  
**Петрова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор [Marina V. Petrova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>; SPIN-код: 9132-4190; e-mail: [mail@petrovamv.ru](mailto:mail@petrovamv.ru)  
**Савицкая Наталия Геннадьевна**, к.м.н. [Nataliya G. Savitskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-1632>; SPIN-код: 1459-6085; e-mail: [elirom@mail.ru](mailto:elirom@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 59-68. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13090>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, Savitskaya NG. Two models of insulin resistance development and the strategy to combat age-related diseases: literature review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):59-68. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13090>

## ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© О.Н. Потеряева\*, И.Ф. Усынин

Научно-исследовательский институт биохимии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) увеличивается в 2–4 раза. Одним из основных факторов повышения сердечно-сосудистого риска является дислипидемия, которая включает аномалии во всех липопротеинах, в том числе липопротеинах высокой плотности (ЛПВП). Развитие СД2 сопровождается не только снижением уровня ЛПВП, но и существенными изменениями в их структуре. Это приводит к трансформации нативных ЛПВП в так называемые дисфункциональные, или диабетические, ЛПВП, которые утрачивают свои антиатерогенные, кардиопротективные, противовоспалительные и антидиабетические свойства. При плохо контролируемом диабете ЛПВП могут не только терять свои полезные функции, но и приобретать проатерогенные, провоспалительные. Диабетические ЛПВП могут способствовать развитию таких неблагоприятных процессов, как усиление пролиферации, миграции и инвазии клеток рака. Учитывая, что ЛПВП, помимо участия в транспорте холестерина, выполняют в организме важные регуляторные функции, есть основание предполагать, что структурные модификации ЛПВП (окисление, гликирование, обогащение триглицеридами, потеря ЛПВП-ассоциированных ферментов и др.) являются одной из причин развития сосудистых осложнений диабета.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** липопротеины высокой плотности; сахарный диабет 2 типа; модификация структуры; дисфункция; обзор.

### DYSFUNCTIONAL HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS IN DIABETES MELLITUS

© Olga N. Poteryaeva\*, Ivan F. Usynin

Institute of Biochemistry, Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine, Novosibirsk, Russia.

The risk of cardiovascular disease (CVD) in persons with type 2 diabetes mellitus (DM2) increases two to four times. One of the main factors increasing cardiovascular risk is dyslipidemia, which includes abnormalities in all lipoproteins, including high-density lipoproteins (HDL). The development of DM2 is accompanied not only by a decrease in the level of HDL, but also by significant changes in their structure. This leads to the transformation of native HDL into so-called dysfunctional or diabetic HDL, which loses their antiatherogenic, cardioprotective, anti-inflammatory and anti-diabetic properties. In poorly controlled diabetes mellitus HDL can not only lose its beneficial functions, but also acquire proatherogenic, proinflammatory ones. Diabetic HDL can contribute to the accumulation of such unfavorable qualities as increased proliferation, migration, and invasion of cancer cells. Given that HDL, in addition to participation in cholesterol transport, performs important regulatory functions in the body, there is reason to assume that structural modifications of HDL (oxidation, glycation, triglyceride enrichment, loss of HDL-associated enzymes, etc.) are one of the causes of vascular complications of diabetes.

**KEYWORDS:** high-density lipoproteins; type 2 diabetes mellitus; structure modification; dysfunction; review.

#### ВВЕДЕНИЕ

Общая численность пациентов с сахарным диабетом (СД) в РФ на январь 2021 г. составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них доля СД 2 типа — 92,5% (4,43 млн). Основной причиной высокой смертности при СД являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Развитие ССЗ у лиц с СД 2 типа (СД2) увеличивается в 2–4 раза [2]. Одним из основных факторов повышения сердечно-сосудистого риска, связанного с диабетом, является дислипидемия, которая включает в себя аномалии во всех фракциях липопротеинов, в том числе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [3]. Дислипидемия развивается у 72–85% больных, изменения липидного спектра часто опережают развитие СД2 на несколько лет [4].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали обратную связь между concentra-

цией сывороточного холестерина (ХС) ЛПВП (ХС-ЛПВП) и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). Каждое увеличение ХС-ЛПВП на 0,026 ммоль/л снижает риск развития ИБС на 2–3% [5, 6]. Пациенты с низким уровнем ЛПВП в 2 раза чаще страдают СД и имеют более высокий риск развития связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений, периферической невропатии и диабетической нефропатии [7, 8].

ЛПВП противодействуют нарушениям метаболизма на фоне СД2. Они обладают потенциальными антидиабетическими свойствами, что подтверждается экспериментальными исследованиями: ЛПВП увеличивают поглощение глюкозы скелетными мышцами и стимулируют синтез и секрецию инсулина изолированными островками Лангерганса поджелудочной железы [9, 10]; ингибируют апоптоз  $\beta$ -клеток [8, 10]; повышают чувствительность периферических тканей к инсулину [11]. Введение



человеческого апоА-1 инсулинорезистентным мышам приводило к значительному улучшению секреции инсулина и стимуляции поглощения глюкозы скелетными мышцами [12, 13]. Этот терапевтический потенциал был подтвержден в исследовании у пациентов с СД2 [11].

Помимо прямого воздействия на метаболизм глюкозы, ЛПВП влияют на обратный транспорт ХС из артериальной стенки и периферических тканей в печень; предохраняют липопротеины низкой плотности (ЛПНП) от окисления; оказывают противовоспалительное и сосудорасширяющее действия на клетки сосудистой стенки [6, 8].

В настоящее время растет количество фактов, свидетельствующих о том, что у модифицированных ЛПВП нарушается способность к обратному транспорту ХС и они утрачивают свои атеропротективные свойства [8, 14]. Более того, при плохо контролируемом СД2 ЛПВП могут терять свои полезные функции и приобретать проатерогенные, провоспалительные свойства. Такие ЛПВП принято называть дисфункциональными, а в случае СД — диабетическими ЛПВП [6, 8, 15, 16].

### 1. Нарушение структуры ЛПВП при СД2

У больных СД2 происходят количественные изменения в спектре липопротеинов: снижается уровень ЛПВП, ХС-ЛПВП и аполипопротеина А-1 (апоА-1), повышается концентрация апоВ (основного белка ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)). Наибольшие уровни апоВ, индекса атерогенности были отмечены в группе больных с высоким содержанием триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови. У 80% больных СД2 ЛПВП обогащаются ТАГ, содержание которых в ЛПВП может достигать 2,6 ммоль/л [3, 17]. Самые низкие уровни ХС-ЛПВП отмечались у лиц с плохо контролируемым СД2 и высоким уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) [18]. Низкие уровни ХС-ЛПВП являются наиболее частыми нарушениями, наблюдаемыми у мужчин с СД2 [19].

Частицы ЛПВП при СД2 претерпевают качественные изменения, включающие обогащение ТАГ, истощение эфиров ХС, конформационные изменения апоА-1, гликирование или окислительную модификацию аполипопротеинов, липидов и/или ЛПВП-ассоциированных ферментов. Замена эфиров ХС на ТАГ в липидном ядре ЛПВП ведет к снижению проникновения центральных и С-концевых областей апоА-1 в липидную фазу, увеличивая доступность аминокислотных остатков, в частности метионина, для липидных перекисей. Потеря эфиров ХС приводит к утрате конформационной устойчивости апоА-1 и образованию нестабильных частиц, которые быстрее выводятся из кровообращения. Предполагают, что соотношение эфиров ХС/ТАГ в ЛПВП является ключевым фактором, определяющим время их пребывания в крови [20].

Так как диабет связан с длительным хроническим воспалением, у пациентов с СД2 происходит замена апоА-1 на провоспалительный белок острой фазы SAA (*Serum Amyloid A*), который транспортируется в небольших фракциях ЛПВП и легко вытесняет апоА-1 и другие аполипопротеины с поверхности частиц (до 86% от общего белка ЛПВП). Замена апоА-1 на SAA способствует ускоренному выведению ЛПВП из кровообращения, повышает связывание ЛПВП с протеогликанами артериальной стенки [21].

У пациентов с СД2 снижается содержание апоЕ в ЛПВП, что ухудшает отток ХС из макрофагов человека к ЛПВП и усиливает связывание ЛПНП со стенкой сосуда. Уменьшение частиц ЛПВП, содержащих апоМ и богатых сфингозин-1-фосфатом (S1P), препятствует расширению артериальных сосудов за счет снижения продукции эндотелиального оксида азота [16].

Изменение фосфолипидного состава ЛПВП описано при развитии преддиабета и СД2. Увеличение фосфолипидов, основных носителей сильно окисляемых полиненасыщенных жирных кислот, в частицах ЛПВП повышает в них окислительные процессы и снижает их способность предотвращать окисление ЛПНП [22]. Повышение уровня церамида, провоспалительного липида, участвующего в развитии инсулинорезистентности скелетных мышц и воспаления, губительно для  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [23].

### Гликирование ЛПВП

Хроническая гипергликемия, наблюдаемая при СД2, приводит к процессу гликозилирования белков, т.е. ферментативному взаимодействию белков с углеводами. Процесс протекает в эндоплазматической сети клетки с участием ферментов (гликозилтрансфераз), катализирующих наращивание олигосахаридной цепи на молекуле белка, и заканчивается образованием полноценного гликопротеина. Однако в организме человека может происходить процесс неферментативного гликозилирования (гликирования) как результат реакции Майяра [24]. Гликирование может протекать в тканях здоровых людей, но с большей скоростью происходит у лиц с гипергликемией. Неферментативному гликированию *in vivo* подвержены многие белки, включая апопротеины всех классов липопротеинов, в том числе основные белки ЛПВП [21]. Вначале между глюкозой и свободными аминогруппами аполипопротеинов образуется нестабильная альдиминная группировка, которая впоследствии превращается в более стабильные соединения, так называемые ранние продукты гликирования (основания Шиффа, продукты Амадори). Их дальнейшее превращение приводит к образованию необратимых конечных продуктов гликирования (КПГ). Более быстрое образование КПГ происходит из дикарбонильных предшественников, синтезированных внутриклеточно из глюкозы: глиоксаль, метилглиоксаль, 3-дезокиглюкозон. Глиоксаль образуется в результате аутоокисления глюкозы; метилглиоксаль возникает при фрагментации глицеральдегид-3-фосфата в процессе гликолиза; 3-дезокиглюкозон — при распаде продукта Амадори [24].

Метилглиоксаль (альдегид пировиноградной кислоты), реакционноспособное карбонильное соединение, считается одним из важнейших реагентов гликирования, ковалентно связывающихся с аминогруппами белков. Концентрация метилглиоксаля в плазме крови у лиц с СД достигает 0,4–0,5 ммоль/л независимо от уровня гликемического контроля. В процессе гликирования *in vitro* наблюдалось снижение свободных аминогрупп апоА-1, изменялся поверхностный заряд белка, что приводило к значительному снижению его аффинности к фосфолипидным везикулам [25]. Кроме того, в среде инкубации увеличивалось количество флуоресцентных КПГ, значительно снижалась активность фермента

антиоксидантной защиты — параоксаназы-1 (ПОН-1), который преимущественно связан с ЛПВП. Показано, что триптофан и цистеин, ключевые компоненты активного центра ПОН-1, являются мишенями для метилглиоксаля. Их гликирование чаще всего становится причиной низкой активности ПОН-1 [25, 26].

У больных с плохо контролируемым СД2 гликирование способствовало ковалентному связыванию оксоальдегидов с остатками лизина, аргинина и цистеина апоА-1, а также с N-концевыми аминогруппами апобелка, что приводило к формированию устойчивых меж- и внутримолекулярных поперечных сшивок и изменяло конформацию апоА-1. Последнее снижало доступность моноклональных антител к апоА-1 [27]. В процессе гликирования апоА-1 наблюдали образование димеров, тримеров или гетеродимеров с другими аполипопротеинами (например, апоА-1-апоА-II) или других агрегатов с более высокой молекулярной массой [26]. У пациентов с СД2 наблюдалось увеличение на 50–70% аддуктов ЛПВП, полученных из метилглиоксаля. Метилглиоксаль и гликолевый альдегид модифицировали боковые цепи лизина и аргинина человеческого рекомбинантного апоА-1, изменяли вторичную структуру апобелка, увеличивая содержание  $\alpha$ -спиралей. Гликированный апоА-1, выделенный от пациентов с СД2, утрачивал липидсвязывающую способность за счет уменьшения количества положительно заряженных боковых цепей лизина и аргинина, что снижало его взаимодействие с отрицательно заряженными фосфолипидными головками [27].

Гликирование ЛПВП у больных с СД2 приводило к диссоциации апоА-1 от частицы ЛПВП, после чего дегликированный апобелок подвергался поглощению и деградации в проксимальных почечных канальцах. Период полураспада гликированного апоА-1 в 3 раза короче, чем нативного белка. Между гликированным гемоглобином и скоростью катаболизма апоА-1 была обнаружена сильная корреляционная связь [28].

#### Окисление в ЛПВП

Повышенный уровень глюкозы в эндотелиальных клетках запускает внутриклеточное образование КПГ, которые индуцируют выработку активных форм кислорода, что инициирует окисление ЛПВП. Многие исследователи рассматривают окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, как основной механизм повреждения  $\beta$ -клеток и прогрессирования СД [2]. Клетки Сао-2, обработанные средой с высоким содержанием глюкозы (50 мМ), увеличивали продукцию активных форм кислорода, усиливали процессы перекисного окисления липидов и образования КПГ [29].

ЛПВП *in vitro* легко модифицируются различными окислителями, такими как ионы металлов, пероксильные и гидроксильные радикалы, альдегиды, липооксигеназы, сигаретный дым. Под действием окислителей изменяется как поверхностный слой частицы ЛПВП (белки, фосфолипиды и ХС), так и гидрофобное ядро (эфир ХС). В аполипопротеинах ЛПВП окислению подвергаются аминокислотные остатки метионина, цистеина, тирозина и лизина [21]. Аминокислотные остатки метионина, расположенные в положениях 112 и 148 структуры апоА-1, определяют антиоксидантную способность ЛПВП, приводящую к снижению пероксидных радикалов (LOO•)

или пероксид-липидов (LOOH) до редокс-неактивных гидроксидов (LOH), завершая цепные реакции перекисного окисления липидов. У пациентов с СД содержание окисленных остатков метионина в апоА-1 повышено в положениях 86, 112 и 148, в результате происходит снижение активности ПОН-1 в ЛПВП [20].

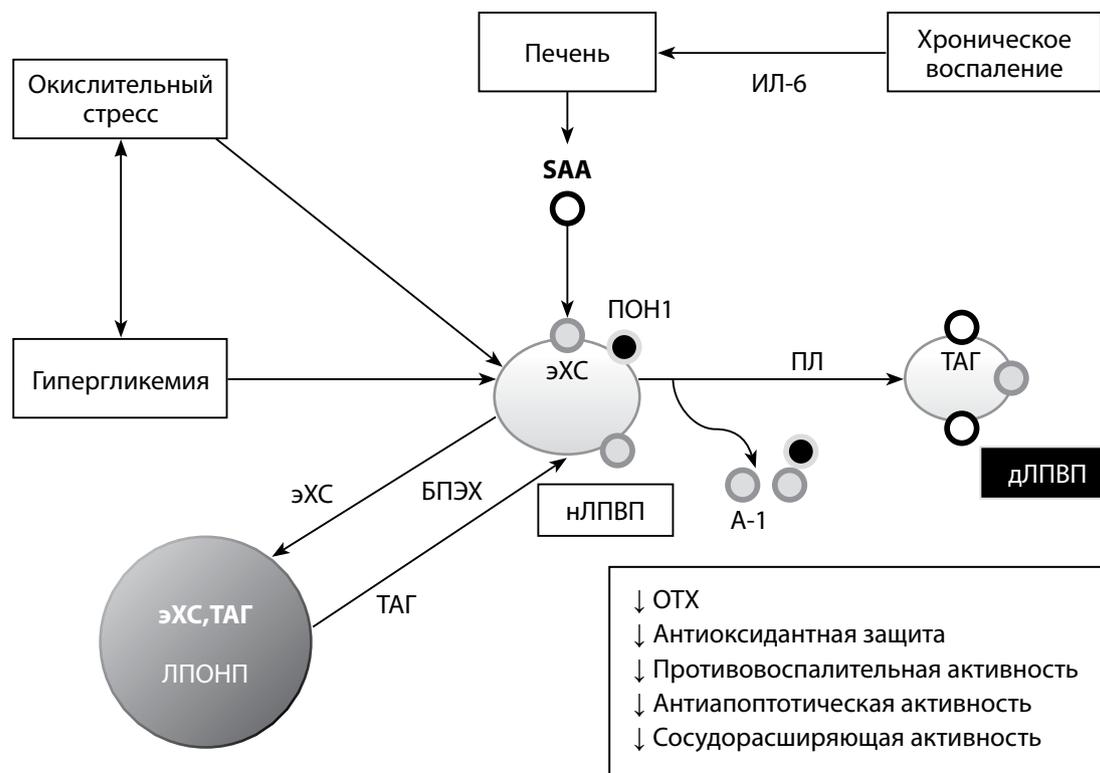
В частицах ЛПВП пациентов с СД2 увеличивались активность и количество фермента миелопероксидазы по сравнению со здоровыми лицами. Миелопероксидаза запускает процессы нитрования и хлорирования аминокислотных остатков апобелков и приводит к увеличению циркулирующего уровня окисленного апоА-1, наблюдаемого у пациентов с СД2 [21].

#### Активация белков, переносящих липиды

Гипергликемия и гликирование повышают уровень белка, переносящего эфиры ХС (БПЭХ). Активность БПЭХ, который в основном транспортируется в составе ЛПВП, повышена при СД2 [3]. При метаболическом синдроме и СД2 повышение активности БПЭХ приводит к увеличению переноса эфиров ХС от ЛПВП к богатым триглицеридами липопротеинам и реципрокного переноса ТАГ в ЛПВП, что сопровождается потерей апоА-1, в первую очередь из маленьких, плотных частиц [30]. Кроме того, недавнее исследование пациентов с СД показало, что гликирование апоС-1 снижает его ингибирующее действие на БПЭХ. Сообщалось также об увеличении количества и активности белка-переносчика фосфолипидов, PLTP (Phospholipid transfer protein) у пациентов с СД2, что коррелировало с увеличением толщины интима-медиа сосудов [3]. Таким образом, повышение активности БПЭХ является проатерогенным у пациентов с СД2 [31].

#### Изменение гетерогенности частиц

Гетерогенность ЛПВП и профиль частиц в значительной степени отражают нарушения в метаболизме ЛПВП. Концентрация в плазме мелких, плотных частиц ЛПВП увеличивается при гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, дефиците лецитин-холестерин ацилтрансферазы (ЛХАТ), а также у пациентов с ИБС и СД2 [3]. При дислипидемии метаболического синдрома и СД2 циркулирующие уровни больших сферических частиц ЛПВП, богатых ХС, снижаются параллельно со снижением ХС-ЛПВП, соответственно уменьшается содержание апоА-1 в крупных частицах ЛПВП<sub>2b</sub> и ЛПВП<sub>2a</sub>. В крови таких пациентов преобладают небольшие, плотные частицы ЛПВП<sub>3</sub>, что указывает на нарушение преобразования малых частиц в большие, сферические [16, 21]. Кроме того, печеночная липаза, экспрессия и активность которой увеличиваются при гипергликемии и инсулинорезистентности, метаболизирует богатые триглицеридами ЛПВП, приводя к образованию мелких частиц ЛПВП и их ускоренному клиренсу [16]. При плохом гликемическом контроле у пациентов с СД2 частицы ЛПВП<sub>3c</sub> были единственной субфракцией, обогащенной ТАГ и фосфолипидами, но обедненной эфирами ХС и апопротеинами, при этом снижалась их функциональность. Корреляционный анализ показал, что эти изменения были связаны только с уровнями HbA<sub>1c</sub> [30]. Показано, что крупные частицы обладают более высокими антидиабетическими функциями по сравнению с малыми ЛПВП [10].



**Рисунок 1.** Нарушение структуры и функциональных свойств ЛПВП при СД2 [адаптировано из 21].

**Сокращения:** нЛПВП — нативные ЛПВП; дЛПВП — дисфункциональные ЛПВП; эХС — эфиры ХС; ПЛ — печеночная липаза; ИЛ-6 — интерлейкин-6. Обогащение ЛПВП триглицеридами сопровождается конформационными изменениями в структуре апоА-I; гипергликемия приводит к гликированию апоА-I; окислительный стресс модифицирует специфические аминокислотные остатки в апоА-I; хроническое воспаление сопровождается увеличением уровня ИЛ-6 в плазме крови и приводит к повышению продукции SAA, который замещает апоА-I и ферменты, связанные с ЛПВП; гидролиз с помощью печеночной липазы приводит к образованию небольших, плотных частиц ЛПВП, которые обогащены ТАГ и SAA; нативные частицы ЛПВП, подвергшиеся таким модификациям, теряют свои исходные функциональные свойства.

Таким образом, гипергликемия, активация окислительного стресса и хроническое воспаление, характерные для СД2, вызывают окислительную модификацию и гликирование белковых компонентов ЛПВП, повышают уровень БПЭХ, нарушают преобразования малых частиц в большие, сферические (рис. 1). Патологическая модификация ЛПВП приводит к их дисфункции: утрате защитных функций и приобретению проатерогенных и провоспалительных свойств даже при физиологическом уровне ЛПВП [5, 32].

## 2. Нарушение функций диабетических ЛПВП

Первоначально связь между ЛПВП и некоторыми патологиями была исследована только на уровне количества ЛПВП и ХС-ЛПВП. Однако в последние годы акцент стали делать на состоянии функции ЛПВП, поскольку было показано, что некоторые патологии, такие как метаболический синдром, СД, ИБС, хронические заболевания почек, инфекции, вызывают функциональные изменения в ЛПВП [2, 25].

### Обратный транспорт холестерина

Обратный транспорт ХС является одной из ведущих функций ЛПВП [2, 33]. Показано, что ЛПВП от пациентов с СД2 теряют свою способность к оттоку ХС из жировых клеток Ob1771, макрофагов человека и мыши. У них также снижена способность доставлять эфиры ХС в клетки печени через взаимодействие с мембранным рецептором SR-BI [3]. У лиц с преддиабетом обнаружена обратная

корреляция между способностью оттока ХС и степенью толерантности к глюкозе [34]. Клиническое исследование EPIC-Norfolk 1745 пациентов с СД2 выявило низкую скорость оттока ХС из макрофагов J774, нагруженных радиоактивно меченым ХС. Отмечена положительная корреляция между оттоком ХС и ХС-ЛПВП/апоА-I и отрицательная корреляция с развитием диабета [35]. Способность ЛПВП осуществлять отток ХС в настоящее время принято считать новым биомаркером, который обратно пропорционален частоте сердечно-сосудистых событий в популяционной когорте. Это открытие показало важность функции ЛПВП по сравнению с оценкой только концентрации ХС-ЛПВП в плазме [36].

Значимое влияние гликирования ЛПВП было отмечено на ABCA1-зависимый транспорт ХС, наблюдалась сильная обратная корреляция между оттоком ХС и гликированием апоА-I по лизину 133, который является частью липидсвязывающего домена апоА-I. На модели мышинной диабетической нефропатии, индуцированной стрептозотоцином, было установлено снижение экспрессии транспортеров ABCA1, ABCG1 и SR-BI [37]. Уровень белка ABCA1 и опосредованный апоА-I отток ХС снижались на 50 и 60% соответственно в перитонеальных макрофагах J774, подвергшихся воздействию гликированного сывороточного альбумина человека, изолированного от пациентов с плохо контролируемым СД 1 и 2 типов [38]. ABCA1-зависимый отток ХС имел обратную корреляцию с HbA<sub>1c</sub>. Вследствие гликирования изменялась способность апоА-I активировать ЛХАТ

(ключевой фермент в обратном транспорте ХС), которая прогрессивно уменьшалась в зависимости от степени гликирования апоБелка [28]. Инкубация с метилглиоксалием изменяла экспозицию эпитопа, охватывающего аминокислотные остатки 143–165 апоА-1, участвующие в активации ЛХАТ. При этом специфические моноклональные антитела к этому эпитопу не распознали его. Кроме того, изменялась конформация С-концевого домена апоА-1, где расположены дополнительные эпитопы, регулирующие стабильность апоА-1, связывание с липидами и отток ХС [25]. Гликированный апоА-1, выделенный из сыворотки крови пациентов с СД2, снижал эффективность связывания и максимальную мощность оттока ХС, при этом  $K_m$  увеличивалась более чем в 2 раза,  $V_{max}$  снижалась до 73% [27].

Замена апоА-1 на провоспалительный белок острой фазы SAA также привела к снижению оттока ХС. При воспалении количество сайтов связывания для ЛПВП, обогащенных SAA, увеличивалось на макрофагах и уменьшалось на гепатоцитах [16]. Кроме того, воспаление вызывало секрецию миелопероксидазы, которая, окисляя апоА-1, приводит к нарушению механизма удаления ХС из макрофагов [39].

#### Антиоксидантная активность

У пациентов с СД2 окислительный стресс, гликемия, гипертриглицеридемия изменяют структуру ЛПВП, что приводит к снижению их антиоксидантного действия [3, 33]. Замена эфиров ХС на ТАГ в липидном ядре ЛПВП значительно изменяет конформацию центрального и С-концевого доменов апоА-1, которые важны для ЛПВП в качестве акцепторов гидроперекисей липидов из ЛПНП [33]. У лиц с метаболическим синдромом и СД2 с нормальными уровнями ТАГ, общего ХС в плазме крови и нормогликемическим фенотипом, но с низкими уровнями ХС-ЛПВП и апоА-1 частицы ЛПВП проявляли более низкую антиоксидантную активность (до 43%), чем в группе контроля [40].

Антиоксидантные свойства ЛПВП связаны с присутствием в их составе таких белков, как ПОН-1 и апоА-1. У пациентов с СД1 и СД2 содержание и активность ПОН-1 были вдвое снижены по сравнению с лицами контрольной группы [28, 41]. Чем выше интенсивность гликирования ЛПВП-ассоциированных ферментов и апоА-1, тем ниже была активность ПОН-1 и ПОН-3 у пациентов с СД2 при развитии микрососудистых диабетических осложнений [26, 41, 42].

Предполагают, что потеря активности фермента приходится на более поздние сроки развития СД, но не в стадии резистентности к инсулину [43]. При СД 1 типа концентрации ПОН1 в сыворотке снижается до такой степени, что защита ЛПНП от окисления в условиях *in vitro* полностью утрачивается, что является признаком плохо контролируемого СД [26]. Низкая активность ПОН-1 может влиять на способность ЛПВП ингибировать окисление как в ЛПНП, так и в самих частицах ЛПВП [2, 18]. Соотношение окисленных ЛПНП/ЛПНП или окисленных ЛПВП/ЛПВП у пациентов с СД2 является биомаркером окислительного стресса и фактором прогрессирования сосудистых осложнений диабета [2].

В работе Morgantini C. et al. [44] антиоксидантные свойства ЛПВП оценивали как отношение интенсивности

флуоресценции ЛПВП + ЛПНП/ЛПНП. Значения индекса  $\geq 1,0$  указывало на дисфункциональные ЛПВП (прооксидантные ЛПВП). Значения индекса было значительно выше у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами. В результате окисления самих ЛПВП были обнаружены повышенные значения окисленных продуктов арахидоновой и линолевой кислот. Наблюдали положительную корреляцию между антиоксидантным индексом ЛПВП, содержанием окисленных жирных кислот во фракциях ЛПВП и образованием атеросклеротических поражений у пациентов СД2.

Кроме ПОН-1, у лиц с метаболическим синдромом или СД2 значительно снижена активность других, ассоциированных с ЛПВП ферментов, таких как PAF-AH (*Platelet-Activating Factor Acetyl Hydrolase*) или ЛХАТ из-за их инактивации в результате окисления, гликирования [21, 40, 45]. Развитие системного воспаления при СД2 сопровождается ростом провоспалительных цитокинов, при этом печень начинает продуцировать маркеры хронического воспаления, С-реактивный белок (СРБ) и SAA, последний замещает апоА-1 и ПОН-1 в ЛПВП, что ухудшает их антиоксидантные свойства (рис.1). Высокие уровни SAA наблюдали у пациентов СД2, замена апоА-1 на SAA ухудшала способность ЛПВП защищать ЛПНП от окислительной модификации и их негативного воздействия [44].

Установлено, что ЛПВП, выделенные от здоровых субъектов, значительно снижают продукцию эндотелиального супероксида и активность NADPH оксидазы, стимулированные TNF- $\alpha$ , проявляя мощное антиоксидантное действие ЛПВП на клетки HAECS. ЛПВП от больных СД2 не оказывали ингибирующего действия на продукцию супероксида или активность NADPH-оксидазы, что указывает на потерю ими антиоксидантных свойств [46].

#### Про- и противовоспалительные свойства ЛПВП

Противовоспалительные свойства ЛПВП значительно ухудшаются у больных СД2, снижение наблюдали даже у пациентов с хорошим метаболическим контролем, что способствует увеличению риска развития ССЗ, связанных с диабетом [16,47]. Введение реконструированных ЛПВП (рЛПВП, апо А-1 в комплексе с фосфолипидами) пациентам с СД2 увеличивало противовоспалительную способность частиц [22].

В условиях хронического воспаления при СД2 ЛПВП претерпевает множественные структурные изменения, превращаясь в «ЛПВП острой фазы», обогащенные свободными жирными кислотами, ТАГ, SAA и сниженным содержанием противовоспалительных ферментов, включая ПОН-1 [2]. Между значением воспалительного индекса ЛПВП и концентрацией SAA обнаружена статистически значимая корреляция. При замене эфиров ХС на ТАГ и апоА-1 на SAA частицы ЛПВП снижали свою активность, как акцепторы окисленных фосфолипидов, что приводило к их накоплению в ЛПНП [44].

Воспалительный индекс ЛПВП можно подсчитать по их способности вмешиваться в миграцию моноцитов, индуцированную ЛПНП. Добавление ЛПВП, полученных от здоровых добровольцев, снижало хемотаксическую активность моноцитов в культуре эндотелиальных клеток HAECS и приводило к уменьшению значения воспалительного индекса ниже 1,0. ЛПВП от больных с СД2

не способны ингибировать миграцию моноцитов, что приводило к росту индекса выше 1,0 [44]. В эндотелиальных клетках ЛПВП ингибируют, вызванное окисленными ЛПНП, образование MCP1, фактор хемотаксиса моноцитов к очагам воспаления [2].

Липополисахариды, являясь эндотоксинами, индуцируют цитокин-опосредованное системное воспаление. Инактивация эндотоксина ЛПВП осуществляется прямым взаимодействием с апоА-I и включает снижение экспрессии CD14 на моноцитах в качестве ключевого шага. ЛПВП, связывая липополисахариды, снижают их провоспалительные свойства, что проявляется в ослаблении лихорадки, снижении количества лейкоцитов. У больных с СД2 вклад ЛПВП в нейтрализацию ЛПС снижен и большая часть ЛПС находится в свободном состоянии [3].

ЛПВП могут оказывать противовоспалительное действие путём подавления активации фактора NF-κB в эндотелиальных клетках человека. После предварительной инкубации ЛПВП с культурой HMEC и последующей стимуляцией TNF-α, нативные ЛПВП подавляли фосфорилирование белка p65, необходимого для транслокации фактора NF-κB в ядро и клеточного воспалительного ответа. Напротив, ЛПВП пациентов с СД2 не подавляли активацию NF-κB в этих клетках [48].

ЛПВП, потеряв свой противовоспалительный эффект, начинают проявлять провоспалительные свойства. Так, в клетках HUVEC ЛПВП от больных СД2 усиливали экспрессию мРНК молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) в 2-4 раза, при этом уровни СРБ и фактора некроза опухоли-α (TNF-α) повышались. Многопараметрический линейный регрессионный анализ показал, что нарушение противовоспалительной функции ЛПВП было связано с уровнем глюкозы в плазме натощак, концентрацией HbA<sub>1c</sub>, более низкой активностью ПОН-1 и высокими значениями маркеров хронического воспаления (TNF-α, СРБ) независимо от уровня ХС-ЛПВП [47]. Недостаточная противовоспалительная активность благоприятствует развитию диабета и его осложнений [22].

#### *Влияние на эндотелий сосудов*

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ЛПВП оказывают прямое защитное действие на эндотелий сосудов: снижают проявления окислительного стресса, улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию и эндотелиальную репарацию [49]. В эндотелиальных клетках аорты человека НАЕС ЛПВП от здоровых лиц активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и стимулируют продукцию оксида азота [22]. В связи с гликированием белков ЛПВП и образованием КПП способность ЛПВП противодействовать вазоконстрикции, вызванной окисленными ЛПНП, активировать продукцию оксида азота была ослаблена у людей с СД2 [48, 50]. При этом способность ЛПВП стимулировать eNOS отрицательно коррелировала с концентрацией SAA в ЛПВП и уровнем циркулирующего Р-селектина в сыворотке крови, установленного маркера эндотелиальной дисфункции, вырабатываемого эндотелиоцитами под влиянием медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов [48]. У пациентов с СД2 дисфункция эндотелия, зафиксированная по реакциям вазодилатации плечевой артерии, восстанавли-

валась после введения рЛПВП [51]. Терапия ниацином в течение трёх месяцев у пациентов с СД2 не только повышала уровень ЛПВП, но и, что более важно, противодействовала ингибирующему влиянию окисленных ЛПНП на сосудистую релаксацию [46]. Снижение активации eNOS ЛПВП наблюдалось у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом ещё до появления признаков СД [50].

Истощение S1P в ЛПВП, вероятно, является одним из основных факторов, ответственных за снижение сосудорасширяющей функции ЛПВП. Предполагают, что S1P, биоактивный фосфолипид, 50–70% которого переносится в плазме в составе ЛПВП, может напрямую взаимодействовать с эндотелиальными рецепторами S1P, активируя серин/треониновую протеинкиназу B (Akt) и eNOS [50]. Снижение концентрации S1P в ЛПВП у пациентов с СД2 приводило к потере их способности стимулировать фосфорилирование eNOS, уменьшая ее активацию на 40% [48]. У пациентов с метаболическим синдромом ЛПВП были на 39% богаче ТАГ и на 15% беднее S1P, при этом активность eNOS была на 69% ниже. Обогащение S1P ЛПВП пациентам с метаболическим синдромом восстанавливало их способность стимулировать фосфорилирование Akt и активность eNOS [50].

ЛПВП ослабляют апоптоз эндотелиальных клеток, вызванный различными стимулами, такими как TNF-α и окисленные ЛПНП. Выявлены значительные корреляции между антиапоптотической активностью и содержанием кластерина (apoJ) в ЛПВП. Выживание клеток НАЕС (в условиях голодания) дозозависимо увеличивалось при обогащении ЛПВП кластерином за счет ингибирования апоптоза и снижалось при инкубации с антителами против кластерина. Антиапоптотическая активность кластерина, по-видимому, связана с фосфорилированием Akt. Сывороточный уровень кластерина значительно повышается у пациентов с СД2, при развитии коронарной болезни сердца и инфаркте миокарда, что является показателем повреждения сосудов [49].

#### *Метаболизм глюкозы*

Известно, что апоА-I/ЛПВП участвуют в регуляции обмена глюкозы, что включает как прямое стимулирующее действие на ее проникновение в скелетные и сердечные мышцы [10,11], так и усиление секреции инсулина [9, 10, 13].

Гликированный апоА-I утрачивает способность к утилизации глюкозы в глюкозо-толерантном тесте у мышей с инсулинорезистентностью, вызванной диетой с высоким содержанием жиров. Кроме того, апоА-I, модифицированный метилглиоксалем или гликолевым альдегидом, в составе рЛПВП препятствовал поглощению глюкозы культивируемыми миотрубками скелетных мышц крысы и мыши. В-клетки поджелудочной железы, предварительно инкубированные с модифицированным апоА-I, показали низкий уровень секреции, стимулированного глюкозой, инсулина по сравнению с нормальным апоА-I [27]. У пациентов с СД2, получавших внутривенно рЛПВП, происходило снижение уровня глюкозы натощак, улучшилась β-клеточная функция островков по оценке НОМА-β и увеличивалась концентрация инсулина в плазме крови по сравнению с исходным уровнем [11].

### Противоопухолевая активность

Эпидемиологические исследования показали, что люди с СД имеют более высокий риск развития колоректального рака, рака молочной железы (РМЖ) и рака мочевого пузыря [52]. Модификации ЛПВП при метаболических заболеваниях, в том числе метаболическом синдроме, ожирении и/или СД2 не только ухудшают их функции, но и способствуют приобретению таких неблагоприятных качеств, как усиление пролиферации, миграции и инвазии клеток рака. Клеточные линии аденокарциномы молочной железы, обработанные длПВП, при введении мышам резко повышали процент метастазирования опухолевых клеток в легкие и печень. Гликированные и окисленные ЛПВП стимулировали адгезию клеток аденокарциномы к культуре эндотелиальных клеток HUVEC *in vitro*, повышали синтез и секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста. Для опухолевых клеток адгезия к HUVEC, индуцированная длПВП больных РМЖ, осложненных СД2, увеличилась на 33% и 39% по сравнению с ЛПВП от пациентов с РМЖ без диабета и ЛПВП от здоровых лиц, соответственно. При этом происходило увеличение экспрессии ICAM-1 и VCAM-1 и E-селектина эндотелием сосудов, что способствовало начальному метастатическому прогрессированию рака [53].

В экспериментах *in vivo* также было показано, что у мышей с диабетом db/db количество опухолевых клеток, прилипших к эндотелию сосудов, значительно больше, чем у нормальных мышей C57/BL6. Кроме того, опухолевые клетки во время процесса адгезии располагались в кластерах эндотелия сосудов у мышей db/db в отличие от рассеянного расположения у мышей C57/BL6. По мнению авторов, адгезия связана с повреждением сосудистых эндотелиальных клеток у мышей db/db [53].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что развитие СД2 сопровождается не только снижением уровня ЛПВП в плазме крови, но и существенными изменениями в их структуре. Эти изменения приводят к трансформации нативных ЛПВП в так называемые дисфункциональные или диабетические ЛПВП, которые утрачивают свою способность выполнять антиатерогенные, кардиопротективные и противовоспалительные функции. Такие модификации ЛПВП при СД2 как гликирование, окисление, истощение эфиров ХС и накопление ТАГ, снижение активности ферментов ПОН-1, РАФ-АН, ЛХАТ, замена апоА-1 на SAA не только ухудшают их функции, но и способствуют приобретению провоспалительных, проатерогенных свойств, усиливают метастазирование опухоли.

Возможно, что некоторые препараты (ингибиторы БПЭХ или ингибиторы SR-B1) не только увеличивают

уровень ЛПВП и ХС-ЛПВП, но могут вызывать появление дисфункциональных ЛПВП у пациентов с диабетом. Например, гиполипидемический препарат торцетрапид увеличивает содержание апоС-III в ЛПВП, что может быть причиной повышенной продукции медиаторов воспаления и адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам [54]. Напротив, приём статинов (питавастатин) не только повышает уровень ХС-ЛПВП, но также усиливает их антиоксидантные свойства и способность к обратному транспорту ХС [55]. Следует отметить, что у статинов и ниацина может проявляться продиабетогенное действие [56]. Поэтому лечение статинами повышает вероятность развития диабета, если оно назначается людям с факторами риска развития заболевания [57].

В качестве одного из ключевых критериев функциональности ЛПВП предлагается определять способность ЛПВП осуществлять отток ХС из клеток. В настоящее время методические подходы, направленные на выявление дисфункциональных ЛПВП, доступны только научно-исследовательским лабораториям из-за сложности исполнения и отсутствия универсальной стандартной методологии. Успех в поиске биомаркеров дисфункциональности ЛПВП связывают с изучением протеомики и липидома этих частиц [14, 58].

Учитывая, что ЛПВП помимо участия в транспорте ХС, выполняют в организме важные регуляторные функции [59], есть основание предполагать, что структурная модификация ЛПВП при диабете является одной из причин развития сердечно-сосудистой патологии и высокой смертности. Терапевтические подходы, направленные на предотвращение этих осложнений, могут включать использование антиоксидантных препаратов, предотвращающих окислительную модификацию ЛПВП, а также повышение уровня ЛПВП/апоА-I с помощью генной терапии или введения в организм реконструированных ЛПВП и рекомбинантных апоА-I-миметиков [60].

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Публикация подготовлена в рамках выполнения государственного задания, регистрационный номер 122032300152-3

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

**Участие авторов.** Потеряева О.Н.— поиск и анализ данных литературы, написание статьи; Усынин И.Ф. — поиск данных литературы, редактирование текста, внесение ценных замечаний. 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., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в российской федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem*. 2018;440(1-2):167-187. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3165-z>

3. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-899. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>
4. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 63. — №5. — С. 74-81. [Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russ J Cardiol*. 2019;63(5):74-81. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>
5. Hwang Y-C, Ahn H-Y, Park S-W, Park C-Y. Association of HDL-C and apolipoprotein A-I with the risk of type 2 diabetes in subjects with impaired fasting glucose. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):137-142. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0195>
6. Bonilha I, Zimetti F, Zanotti I, et al. Dysfunctional high-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus: molecular mechanisms and therapeutic implications *J. Clin. Med*. 2021;10(11):2233. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112233>
7. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, et al. Primary low level of high-density lipoprotein cholesterol and risks of coronary heart disease, cardiovascular disease, and death: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2016;183(10):875-883. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwv305>
8. Wong N, Nicholls S, Tan J, Bursill C. The Role of High-Density Lipoproteins in Diabetes and Its Vascular Complications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1680. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19061680>
9. Потеряева О.Н., Усыннин И.Ф. Антидиабетическая роль липопротеинов высокой плотности // *Биомедицинская химия*. — 2018. — Т. 64. — №6. — С.463-471. [Poteryaeva ON, Usynin IF. Antidiabetic role of high density lipoproteins. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2019;13(2):113-121. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S1990750819020070>
10. Cochran BJ, Ong K-L, Manandhar B, et al. High density lipoproteins and diabetes. *Cells*. 2021;10(4):850. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10040850>
11. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):237-245. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.235>
12. Han R, Lai R, Ding Q, et al. Apolipoprotein A-I stimulates AMP-activated protein kinase and improves glucose metabolism. *Diabetologia*. 2007;50(9):1960-1968. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0752-7>
13. Stenkula KG, Lindahl M, Petrlova J, et al. Single injections of apoA1 acutely improve in vivo glucose tolerance in insulin-resistant mice. *Diabetologia*. 2014;57(4):797-800. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3162-7>
14. Торховская Т.И., Кудинов В.А., Захарова Т.С. и др. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности: роль в атерогенезе и потенциальные мишени для фосфолипидной терапии // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №3. — С. 73-83. [Torkhovskaya TI, Kudinov VA, Zakharova TS, et al. Dysfunctional high-density lipoproteins: role in atherogenesis and potential targets for phospholipid therapy. *Kardiologiya*. 2018;58(3):73-83. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10101>
15. Estrada-Luna D, Ortiz-Rodriguez MA, Medina-Briseño L, et al. Current therapies focused on high-density lipoproteins associated with cardiovascular disease. *Molecules*. 2018;23(11):2730. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules23112730>
16. Femlak M, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, et al. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):207. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0594-3>
17. Усыннин И.Ф., Потеряева О.Н., Русских Г.С., и др. Аполипопротеин А-I стимулирует секрецию инсулина и матричных металлопротеиназ островками лангерганса поджелудочной железы // *Биомедицинская химия*. — 2018. — Т.64. — №2. — С. 195-200. [Usynin IF, Poteryaeva ON, Russkikh GS, et al. Apolipoprotein A-I stimulates secretion of Insulin and matrix metalloproteinases by islets of Langerhans. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2018;64(2):195-200. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S1990750818040091>
18. Viktorinova A, Jurkovicova I, Fabryova L, et al. Abnormalities in the relationship of paraoxonase 1 with HDL and apolipoprotein a1 and their possible connection to HDL dysfunctionality in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018;140(2):174-182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.055>
19. Потеряева О.Н., Шевкопляс О.П. Половые особенности содержания некоторых углеводов и липидов сыворотки крови больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицина и образование в Сибири*. — 2009. — №1. [Poteryaeva ON, Shevkoptyas OP. Sexual characteristics of some carbohydrates and serum lipids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2009;1. (In Russ.)]. Доступно по: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=328](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=328)
20. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin*. 2017;8(2):66-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbaci.2017.07.002>
21. Kontush A, Chapman MJ. Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*. 2008;8(1):51-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0010-5>
22. Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A, et al. Dysfunctional HDL: from structure, function-relationships to biomarkers. *Hand. Exp. Pharmacol*. 2015;224(8):337-366. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-09665-0\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09665-0_10)
23. Stahlman M, Fagerberg B, Adiels M, et al. Dyslipidemia, but not hyperglycemia and insulin resistance, is associated with marked alterations in the HDL lipidome in type 2 diabetic subjects in the DIWA cohort: impact on small HDL particles. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(11):1609-1617. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2013.07.009>
24. Спасов А.А., Соловьёва О.А., Кузнецова В.А. Гликирование белков при сахарном диабете и возможности его фармакологической коррекции. *Химико-фармацевтический журнал*. — 2017. — Т. 51. — №6. — С. 3-7. [Spasov AA, Solov'eva OA, Kuznetsova VA. Protein glycation during diabetes mellitus and the possibility of its pharmacological correction (review). *Himiko-farmaceuticheskij Zhurnal*. 2017;51(6):3-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-6-3-7>
25. Nobecourt E, Davies MJ, Brown BE, et al. The impact of glycation on apolipoprotein A-I structure and its ability to activate lecithin:cholesterol acyltransferase. *Diabetologia*. 2007;50(3):643-653. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0574-z>
26. Bacchetti T, Masciangelo S, Armeni T, et al. Glycation of human high density lipoprotein by methylglyoxal: effect on HDL-paraoxonase activity. *Metabolism*. 2014;63(3):307-311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.013>
27. Domingo-Espín J, Nilsson O, Bernfur K, et al. Site-specific glycations of apolipoprotein A-I lead to differentiated functional effects on lipid-binding and on glucose metabolism. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2018;1864(9):2822-2834. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.014>
28. Kashyap SR, Osme A, Ilchenko S, et al. Glycation reduces the stability of apoA1 and increases HDL dysfunction in diet-controlled type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2018;103(2):388-396. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01551>
29. Morresi C, Cianfruglia L, Sartini D, et al. Effect of high glucose-induced oxidative stress on paraoxonase 2 expression and activity in Caco-2 cells. *Cells*. 2019;8(12):E1616. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8121616>
30. Gomez Rosso L, Lhomme M, Meroño T, et al. Poor glycaemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(2):188-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.10.014>
31. Barter PJ, Cochran BJ, Rye K-A. CETP inhibition, statins and diabetes. *Atherosclerosis*. 2018;278(2):143-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.033>
32. Kunutsor SK, Kieneker LM, Bakker SJL, James RW, Dullaart RPF. Incident type 2 diabetes is associated with HDL, but not with its anti-oxidant constituent - paraoxonase-1: The prospective cohort PREVEND study. *Metabolism*. 2017;73(2):43-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.004>
33. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, et al. Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2015;224:3-51. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-09665-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09665-0_1)
34. Kubota N, Nakanishi S, Hirano M, et al. Relationship between serum cholesterol efflux capacity and glucose intolerance in Japanese Americans. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(10):1087-1097. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.24315>
35. Saleheen D, Scott R, Javad S, et al. association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):507-513. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00126-6)

36. Rohatgi A, Grundy SM. Cholesterol efflux capacity as a therapeutic target: rationale and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(20):2211-2213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.012>
37. Tsun JG, Yung S, Chau MK, et al. Cellular cholesterol transport proteins in diabetic nephropathy. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e105787. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105787>
38. Machado-Lima A, Iborra RT, Pinto RS, et al. In Type 2 Diabetes Mellitus Glycated Albumin Alters Macrophage Gene Expression Impairing ABCA1-Mediated Cholesterol Efflux. *J Cell Physiol.* 2015;230(6):1250-1257. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.24860>
39. Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL. Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. *Trends Cardiovasc. Med.* 2005;15(6):212-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2005.06.004>
40. Nobecourt E, Jacqueminet S, Hansel B, et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia.* 2005;48(3):529-538. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1655-5>
41. Flekac M, Skrha J, Zidkova K, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiol. Res.* 2008;57(5):717-726. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.931285>
42. Shen Y, Ding FH, Sun JT, et al. Association of elevated apoA-I glycation and reduced HDL-associated paraoxonase 1, 3 activity, and their interaction with angiographic severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0221-4>
43. Kota SK, Meher LK, Kota SK, et al. Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013;17(3):402-412. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.111618>
44. Morgantini C, Natali A, Boldrini B, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2011;60(10):2617-2623. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0378>
45. Rye K-A, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014;55(2):168-179. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R039297>
46. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation.* 2010;121(1):110-122. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.836346>
47. Ebtahaj S, Gruppen EG, Parvizi M, et al. The anti-inflammatory function of HDL is impaired in type 2 diabetes: role of hyperglycemia, paraoxonase-1 and low grade inflammation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0613-8>
48. Vaisar T, Couzens E, Hwang A, et al. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192616. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192616>
49. Robert J, Osto E, von Eckardstein A. The endothelium is both a target and a barrier of HDL's protective functions. *Cells.* 2021;10(5):1041. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10051041>
50. Denimal D, Monier S, Brindisi MC, et al. Impairment of the ability of HDL from patients with metabolic syndrome but without diabetes mellitus to activate eNOS: correction by S1P enrichment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(5):804-811. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309287>
51. Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 2002;105(12):1399-1402. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000013424.28206.8F>
52. Mazzuferi G, Bacchetti T, Islam MO, et al. High density lipoproteins and oxidative stress in breast cancer. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):143. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01562-1>
53. Huang X, He D, Ming J, et al. High-density lipoprotein of patients with breast cancer complicated with type 2 diabetes mellitus promotes cancer cells adhesion to vascular endothelium via ICAM-1 and VCAM-1 upregulation. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(3):441-455. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3696-0>
54. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Lusinskas FW, Libby P, Sacks FM. Apolipoprotein CIII Induces Expression of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Vascular Endothelial Cells and Increases Adhesion of Monocytic Cells. *Circulation.* 2006;114(7):681-687. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622514>
55. Pirillo A, Catapano AL. Pitavastatin and HDL: Effects on plasma levels and function(s). *Atheroscler Suppl.* 2017;27(7):e1-e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.001>
56. Masson W, Lobo M, Siniawski D, et al. Therapy with cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and diabetes risk. *Diabetes Metab.* 2018;44(6):508-513. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.005>
57. Barter PJ, Cochran BJ, Rye K-A. CETP inhibition, statins and diabetes. *Atherosclerosis.* 2018;278(7):143-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.033>
58. Метельская В.А. Функциональная многогранность липопротеинов высокой плотности: поиск золотой середины // *Атеросклероз.* — 2021. — Т. 17. — №2. — С. 61-71. [Metelskaya VA. Functional diversity of high-density lipoproteins: finding the golden mean. *Atheroscler.* 2021;17(2):61-71. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-2-61-71>
59. Усынин И.Ф., Дударев А.Н., Городецкая А.Ю., и др. Аполипопротеин А-I стимулирует клеточную пролиферацию в культуре клеток костного мозга // *Бюллетень экспериментальной и биологической медицины.* — 2018. — Т. 164. — №3. — С. 308-311. [Usynin IF, Dudarev AN, Gorodetskaya AY, et al. Apolipoprotein A-I Stimulates Cell Proliferation in Bone Marrow Cell Culture. *Bull Exp Biol Med.* 2018;164(3):308-311. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-3978-0>
60. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Терапевтические подходы к восстановлению антиатерогенной функции липопротеинов высокой плотности // *Якутский медицинский журнал.* — 2021. — Т. 164. — №3. — С. 98-103. [Poteryaeva ON, Usynin IF. Therapeutic approaches to restoring the antiatherogenic function of high density lipoproteins. *Yakut Med J.* 2021;164(3):98-103. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.75.25>

Рукопись получена: 27.04.2022. Одобрена к публикации: 10.06.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Потеряева Ольга Николаевна**, д.м.н., доцент [Olga N. Poteryaeva, MD, PhD]; адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова 2.) [address: (2 Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russia)]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1068-2431>; SPIN-код: 2140-4725; e-mail: [olga\\_Poteryaeva@mail.ru](mailto:olga_Poteryaeva@mail.ru)

**Усынин Иван Фёдорович**, д.б.н., доцент [Ivan F. Usynin, BD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1752-9034>; SPIN-код: 2772-7098; e-mail: [ivan.usynin@niibch.ru](mailto:ivan.usynin@niibch.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности при сахарном диабете 2 типа // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 69-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13118>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Dysfunctional high-density lipoproteins in diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(4):69-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13118>

## ПИТАНИЕ, ОГРАНИЧЕННОЕ ПО ВРЕМЕНИ, КАК НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ



© М.А. Берковская\*, О.Ю. Гурова, И.А. Хайкина, В.В. Фадеев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Настоящая рукопись представляет обзор современной литературы, посвященной изучению питания, ограниченного по времени (ПОВ), как инструмента лечения ожирения и коморбидных состояний. Поиск новых пищевых стратегий лечения ожирения, одной из которых является ПОВ, обусловлен слабой приверженностью пациентов гипокалорийным диетам в долгосрочной перспективе, а также имеющимися данными о важной роли десинхронизации приема пищи с естественными циркадианными ритмами в развитии и прогрессировании ожирения и кардиометаболических осложнений. В статье описываются основные механизмы, регулирующие циркадианные ритмы приема пищи и усвоения нутриентов, обосновывается важность соблюдения физиологического режима питания для поддержания метаболического здоровья. Основная часть обзора посвящена рассмотрению имеющихся на сегодняшний день исследований эффективности различных стратегий прерывистого ограничения энергии для снижения массы тела и коррекции метаболических показателей. Обсуждаются потенциальные механизмы влияния ПОВ на здоровье, в том числе опосредованные непреднамеренным снижением калорийности рациона и изменением пищевого поведения, различия в эффективности раннего и позднего ПОВ. Статья содержит подробное обсуждение потенциальных проблем и противоречий, связанных с внедрением питания, ограниченного по времени, в клиническую практику, а именно: ограниченность и противоречивость имеющихся клинических исследований, отсутствие данных о долгосрочной эффективности и безопасности, социальные и психологические ограничения, затрудняющие широкое использование ПОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; питание, ограниченное по времени; интервальное голодание.

### TIME-RESTRICTED EATING AS A NOVEL STRATEGY FOR TREATMENT OF OBESITY AND IT'S COMORBID CONDITIONS

© Marina A. Berkovskaya\*, Olesya. Y. Gurova, Irina A. Khaykina, Valentin V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article provides a review of the current literature about time-restricted eating (TRE) as a new tool for the treatment of obesity and comorbid conditions. The search for new nutritional strategies in obesity, one of which is TRE, is due to the weak adherence of patients to hypocaloric diets in the long term, as well as the available data on the importance of desynchronization of food intake with natural circadian rhythms in the development and progression of obesity and cardio-metabolic complications. The article describes the main mechanisms that regulate the circadian rhythms of food intake and nutrient absorption, substantiates the importance of adhering to a physiological diet for maintaining metabolic health. The main part of the review is devoted to reviewing the currently available researches on the effectiveness of various strategies of intermittent energy restriction for weight loss and the correction of metabolic parameters. Potential mechanisms of the effect of TRE on health are discussed, including those mediated by an unintentional decrease in caloric intake and changes in eating behavior, and differences in the effectiveness of early and late TRE. The article contains a detailed discussion of the potential problems and contradictions associated with the use of time-restricted eating in clinical practice, namely: the limitations and inconsistencies of the available clinical trials, the lack of data on long-term efficacy and safety, social and psychological limitations that impede the widespread use of TRE.

**KEYWORDS:** obesity; time-restricted eating; interval fasting.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение представляет собой заболевание, распространенность которого в настоящее время приобрела масштабы эпидемии и представляет реальную угрозу для общественного здоровья и здравоохранения. Частота ожирения прогрессивно нарастает в течение последних десятилетий: с 1975 по 2016 гг. доля населения Земли, имеющая ожирение, увеличилась с 5 до 13% и составила

более 650 млн человек во всем мире [1]. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2025 г. количество больных ожирением удвоится и будет составлять 30–50% населения экономически развитых стран [1]. Ожирение можно определить как хроническое гетерогенное системное заболевание, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани и сопровождающееся высоким кардиометаболическим риском.



Жировая ткань, и в первую очередь висцеральный жир, помимо своей депонирующей функции играет важную роль в регуляции углеводного, жирового обмена, а также развитии кардиометаболических нарушений и осложнений, ассоциированных с ожирением. Жировая ткань представляет собой самостоятельный эндокринный орган, дисфункция которого, имеющая место при ожирении, обуславливает возникновение инсулинорезистентности, провоспалительного, проатерогенного и протромбогенного состояний, прогрессирование которых приводит к повышению риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Учитывая широкое распространение ожирения и коморбидных состояний, трудно переоценить важность эффективного лечения ожирения, основной целью которого является, несомненно, снижение заболеваемости и смертности от ССЗ, СД2 и их осложнений.

Поскольку основными причинами ожирения являются избыточная калорийность пищи в совокупности со снижением энергозатрат, в том числе в результате недостаточной физической активности, основу лечения составляет сбалансированное антиатерогенное гипокалорийное питание. Умеренное ограничение калорийности (на 15–30% исходной) является наиболее распространенным подходом, рекомендуемым для борьбы с ожирением [2]. Не вызывает сомнений тот факт, что модификация образа жизни, включающая в себя здоровое питание, является неотъемлемой составляющей лечения ожирения. Однако низкая приверженность пациентов рекомендациям, направленным на изменение качества и калорийности рациона с помощью гипокалорийных диет, обуславливает низкую эффективность проводимых мероприятий [3, 4]. Более того, этих стратегий сложно придерживаться в течение длительного времени, поэтому их эффективность в снижении кардиометаболических рисков у пациентов с ожирением ограничена.

В последние годы накапливаются данные о том, что помимо общей калорийности рациона важное значение в регуляции энергетического обмена, снижении и поддержании массы тела и улучшении кардиометаболических показателей имеет соблюдение режима питания. В современном мире нерегулярное питание, а также прием пищи в течение большей части суток (пищевое окно более 14–15 ч) являются обычным явлением [5, 6] и могут быть связаны с ожирением, СД2, метаболическим синдромом и ССЗ [7, 8]. Было показано, что более 50% людей едят в течение периода >15 ч каждый день и только около 10% взрослых обычно воздерживаются от еды в течение  $\geq 12$  ч в течение суток [6]. В американской популяции пациентов с метаболическим синдромом окно приема пищи, определяемое как временной интервал, в течение которого происходит 95% всех событий, связанных с приемом пищи, составляло примерно 15 ч [9]. Также было продемонстрировано, что нерегулярное время приема пищи отрицательно сказывается на кардиометаболическом здоровье [7]. Несоответствие между режимом питания и естественным циркадианным ритмом приводит к нарушению регуляции метаболизма и повышению кардиометаболических рисков [10–13].

Таким образом, поиск новых эффективных стратегий питания, направленных на лечение ожирения, метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний,

не утрачивает своей актуальности. Некоторые из диетических подходов, которые становятся все более популярными в последние годы, заслуживают особого внимания ввиду накапливающейся доказательной базы в отношении их позитивного влияния на массу тела и кардиометаболические показатели. В частности, интерес представляют стратегии, направленные не на тип, качество или количество продуктов, а в первую очередь на время приема пищи и продолжительность периода голодания: так называемое интервальное (периодическое) голодание и питание, ограниченное во времени (ПОВ). Данные подходы, нацеленные на нормализацию циркадианных ритмов за счет изменения времени и продолжительности ежедневного приема пищи, могут представлять собой многообещающую стратегию для пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [14–18].

### ЦИРКАДИАНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРИЕМА ПИЩИ И МЕТАБОЛИЗМА

Циркадианные ритмы — это периодические колебания во внутренних биологических механизмах, которые определяют поведение и обменные процессы, такие как сон и бодрствование, работоспособность, гормональные сигналы, температура тела, потребление и усвоение питательных веществ [19]. Регуляция циркадианных ритмов осуществляется системой центральных и периферических механизмов. Центральный компонент регуляции включает супрахиазмальное ядро гипоталамуса (СХЯ), действующее как главный стимулятор синтеза и поддержания циркадианного ритма организма. Самым мощным регулятором циркадианных ритмов в рамках центрального контроля является свет. Сетчатка обнаруживает фотонные входы и преобразует их в СХЯ, что позволяет синхронизировать активность и метаболизм тканей и органов с циклами день/ночь. Эти циркадианные колебания генерируются белками, кодируемыми набором генов (например, *Clock*, *Bmal1*, *Per* и *Cry*), которые составляют петлю транскрипционно-трансляционной обратной связи [20]. Один цикл этой петли обратной связи занимает примерно 24 ч и является основой циркадианных ритмов у многих организмов, в том числе, у человека.

Помимо центральных часов, циркадианные ритмы подвержены влиянию периферических часов (таких как часы печени, поджелудочной железы, адипоцитов и т.д.), которые напрямую не стимулируются светом [19]. В отличие от СХЯ, периферические часы чрезвычайно чувствительны к циклу еда/голодание и могут быть десинхронизированы с центральными часами в результате изменений в режиме питания. Например, ограничение доступа к пище только световой фазой у мышей, когда эти ночные животные обычно спят, полностью изменяет фазу циркадианных часов в печени, желудке, кишечнике, сердце, поджелудочной железе и почках, не влияя на СХЯ [21]. Простая отсрочка приема пищи на 4 ч также приводит к сдвигу фазы циркадианных часов в печени мыши аналогичной продолжительности [22]. И наоборот, исследования показали, что ритмичного кормления достаточно для поддержания циркадианных ритмов часовых генов в периферических тканях во время постоянного света или темноты или после поражения СХЯ [23, 24]. Эти данные предполагают, что сигналы цикла

еда/голодание являются более мощными сигналами для периферических часов, чем цикл свет/темнота [25].

Циркадианные часы играют важную роль в регуляции жирового и углеводного обмена, определяя суточные колебания секреции гормонов. В то время как синтез таких гормонов, как мелатонин или кортизол, зависит в основном от ритмической активности СХЯ в ответ на свет/темноту, некоторые другие гормоны (грелин, инсулин) регулируются в основном циклами еда/голодание [26].

Физиологически суточный цикл человека делится на фазу активности и фазу покоя. Эти две фазы зависят от мелатонина, «гормона сна», известного своей центральной ролью в регуляции циркадианных ритмов. Колебания мелатонина имеют особый паттерн, обычно используемый для определения дневных циклов. Секреция гормона начинается примерно в 22 ч, достигает пика в 3 ч ночи и, наконец, снижается к 10 ч утра. Она зависит от фотопериода и усиливается в ответ на низкую освещенность [20].

Около 4 ч утра в печени повышается секреция фактора роста фибробластов-21 (FGF-21). Она достигает максимума в 6 ч утра и снижается до минимума к полудню. FGF-21 является ключевым регулятором энергетического гомеостаза, способствуя активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), что приводит к окислению жиров, увеличению гликолиза и ингибированию накопления субстратов [27, 28].

Между 7 и 8 ч утра отмечается пик действия кортизола. Этот гормон подготавливает организм к увеличению потребности в энергии, вызванной дневной активностью [29]. Производство кортизола связано с уменьшением секреции мелатонина, который обычно подавляет секрецию кортизола. Таким образом, цикл секреции кортизола противоположен циклу секреции мелатонина.

Гормон жировой ткани адипонектин начинает секретироваться около 10 ч утра и заканчивает примерно в 20 ч вечера, при этом пик секреции достигается в 12–14 ч [30, 31]. Адипонектин является важным регулятором метаболизма глюкозы и липидов. Активируя АМРК, он улучшает гликолиз и окисление жирных кислот, а также снижает глюконеогенез в печени. Эти механизмы повышают утилизацию глюкозы и чувствительность к инсулину и предотвращают накопление жира [29, 32].

Инсулин вырабатывается  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и секретруется в ответ на повышенный уровень циркулирующих питательных веществ, особенно глюкозы. Инсулин оказывает анаболическое действие, стимулируя утилизацию глюкозы, липогенез и синтез белка периферическими тканями, такими как печень, скелетные мышцы и жировая ткань, а также ингибируя окисление жирных кислот. Секреция инсулина демонстрирует суточный ритм, определяющий накопление питательных веществ во время бодрствования/еды и последующую мобилизацию во время сна/голодания [30].

Секреция лептина достигает своего пика примерно в 19 ч вечера, а затем снижается до базального уровня в 2 ч ночи. Лептин определяет чувство насыщения, предотвращает прием пищи, увеличивает липолиз и ингибирует накопление жира [29].

Секреция грелина, синтезирующегося в фундальном отделе желудка, повышается в препрандиальный период и снижается вскоре после еды, что указывает на его роль

в качестве возможного инициатора приема пищи. Несмотря на то что данный гормон регулируется в основном циклом еда/голод, он, по всей видимости, также подвержен суточной циркадианной регуляции, что было продемонстрировано в исследовании на здоровых добровольцах во время 24-часового голодания. Повышение и спонтанное снижение уровня грелина наблюдалось во время обычных приемов пищи. Корреляции грелина с уровнями гормона роста, инсулина или глюкозы в крови не наблюдалось, что указывало на сохранение центральной регуляции секреции [33]. В другом исследовании на 120 здоровых добровольцах голодание в течение 3 дней устранило зависимость уровней грелина от еды, но суточные колебания его секреции сохранились и характеризовались более высокими уровнями в течение ночи с последующим снижением между 2:00–4:00 ч [34].

Таким образом, суточные ритмы секреции гормонов регулируют чередование катаболической и анаболической стадий, что важно для выполнения физиологических процессов в оптимальное время дня. Например, переваривание и метаболизм питательных веществ более эффективны, когда пища потребляется раньше в течение дня во время активной фазы, а не во время фазы покоя [35, 36].

Исходя из описанного паттерна 24-часового колебания гормонов, регулирующих потребление и усвоение нутриентов, можно предположить, что оптимальным интервалом для потребления пищи может являться ранняя фаза активности. Действительно, между 8:00 и 16:00 вырабатываются FGF-21 и адипонектин, которые способствуют окислению жирных кислот, гликолизу и ингибируют накопление жира [28, 37]. С другой стороны, логично предположить, что потребление пищи в более позднее время, в частности ночью, нежелательно, в том числе, исходя из максимальной секреции в это время лептина, который в норме вызывает чувство сытости [38].

Разумеется, данное предположение должно быть подтверждено дополнительными научными исследованиями, проведенными на животных и людях, однако уже сейчас накопленные научные данные свидетельствуют о том, что изменения такого естественного режима питания могут влиять на циркадианную систему и вызывать метаболические нарушения [20, 39, 40]. Так, показано, что поздний прием пищи (определяемый как ужин в течение 2 ч до отхода ко сну) связан с накоплением жировой ткани и повышенным риском ожирения [41, 42]. Более того, люди, имеющие привычку поздно ужинать, склонны к потреблению больших порций, дополнительных порций и продуктов, обладающих высокой калорийностью; эти люди также имеют большую массу жировой ткани, инсулинорезистентность и повышенный риск ССЗ [43, 44].

Точно так же, как прием пищи в неподходящее время способствует повышению метаболических рисков, пропуск еды, обычно потребляемой во время фазы активности, может иметь последствия для здоровья. В ряде исследований подчеркивается связь между пропуском завтрака и увеличением массы тела, сердечно-сосудистыми рисками и СД2, подтверждая тот факт, что употребление завтрака имеет важное значение для здорового режима питания [45]. В некоторых, однако не во всех исследованиях пропуск завтрака был ассоциирован с более высоким индексом массы тела и более высоким уровнем гликированного гемоглобина [46, 47]. Также

привычка не завтракать связана с повышением артериального давления и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что указывает на более высокий риск ССЗ [48, 49].

В свете представленных фактов очевидно, что нарушение циркадианных ритмов, обусловленное изменениями режима питания, оказывает значительное влияние на метаболическое здоровье. Одним из возможных решений для лечения ожирения и снижения риска развития метаболических заболеваний в данном контексте может стать стратегия питания, ограниченного по времени, направленного на коррекцию образа жизни в соответствии с биологическими циркадианными ритмами. Данный подход в последние годы привлекает все большее внимание не только населения в целом, но и научного сообщества во всем мире, что служит основой для проведения исследований, направленных на изучение эффективности питания, ограниченного по времени, для снижения массы тела, коррекции кардиометаболических показателей и пищевого поведения пациентов с ожирением и метаболическим синдромом.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРАТЕГИЙ ПЕРЫВИСТОГО ОГРАНИЧЕНИЯ ЭНЕРГИИ

В настоящее время существует довольно много пищевых стратегий, подразумевающих периодические ограничения приема пищи или калорий (стратегии прерывистого ограничения энергии [50]). Основной проблемой в этой области является отсутствие общепринятой стандартизированной терминологии для описания раз-

личных парадигм прерывистого ограничения энергии. Так, ряд авторов используют термин прерывистое, или интервальное, голодание (intermittent fasting, ИГ) в качестве обобщающего термина для определения режимов питания, при которых люди проводят длительные периоды времени (например, 16–48 ч) с минимальным потреблением энергии или без нее, чередующиеся с периодами нормального приема пищи на регулярной основе [20, 51, 52]. М. Mattson и соавт. также разделяют стратегии краткосрочных частых периодов голодания и пищевые режимы с менее частыми, но более длительными периодами голодания, используя термин «периодическое голодание» (periodic fasting) для обозначения режимов питания с периодами голодания продолжительностью от 2 до 21 и более дней [51]. Термин «питание, ограниченное по времени» (time-restricted eating, ПОВ) часто используется в качестве подкатегории ИГ для описания режима питания, при котором потребление пищи ограничено временным окном 8 ч или менее ежедневно в течение суток. Однако, по мнению других авторов, отнесение ПОВ к ИГ не совсем корректно, так как ПОВ принципиально отличается от полного дня/дней голодания или даже дня/дней, имитирующих голодание (обычно определяемого как день, в который люди потребляют до 25% дневной потребности в энергии) [50, 53]. По словам С. Rynders и соавт., ПОВ — это скорее физиологический режим питания (потребление пищи днем, а не ночью), от которого люди отказались за последние несколько десятилетий [50]. Схемы наиболее распространенных режимов питания, подразумевающих прерывистое ограничение энергии, обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Наиболее распространенные режимы прерывистого ограничения энергии

Протокол	Частота голодания	Длительность периода голодания	Описание
Питание, ограниченное по времени	Каждый день	14–18 ч	Прием пищи в течение 6–10 ч в течение суток. Окно приема пищи может быть определено протоколом или выбираться самостоятельно
Раннее питание, ограниченное по времени	Каждый день	18 ч	6-часовое окно приема пищи, включающее утренний завтрак и обед до 15–16:00
Режим В2	Каждый день	14 ч	2 приема пищи в день: завтрак между 6:00 и 10:00 и ланч между 12:00 и 14:00
Еженедельное суточное голодание	1 раз в неделю	24 ч	Только вода 1 день в неделю, питание <i>ad libitum</i> в остальные 6 дней
Протокол 5:2	2 раза в неделю	24 ч	Очень низкокалорийная диета (400–600 ккал/сут) 2 дня в неделю (в последовательные или не последовательные дни), питание <i>ad libitum</i> в остальные 5 дней
Голодание через день	Через день	24 ч	Чередование дня голодания (0–25% суточной калорийности) с днем питания <i>ad libitum</i>
Комбинация ИГ с ограничением калорийности	Различная	24 ч	Пример протокола: гипокалорийная диета 6 дней в неделю (–30% суточной потребности), голодание (+120 ккал из сока) 1 день в неделю
Прерывистая очень низкокалорийная диета	Различная	24 ч	1. Очень низкокалорийное питание 1 раз в неделю. 2. Очень низкокалорийное питание в течение 5 последовательных дней 1 раз в 5 нед

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕРЫВИСТОГО ОГРАНИЧЕНИЯ ЭНЕРГИИ

Гипотеза об эффективности ПОВ и других пищевых стратегий, подразумевающих прерывистое ограничение энергии, в отношении лечения ожирения и ассоциированных с ним кардиометаболических нарушений основана на предположении о том, что введение регулируемых циклов приема пищи/голодания восстановит устойчивые циркадианные ритмы и улучшит метаболический гомеостаз.

С целью изучения влияния различных схем ПОВ на здоровье был проведен ряд клинических испытаний и исследований на животных моделях.

### Исследования на животных моделях ожирения и старения

В ряде исследований показано, что ограничение окна приема пищи фазой активности ограничивает набор массы тела и жировой массы, а также защищает ночных мышей и дневных мух от метаболических нарушений, индуцированных высокожировой диетой [54–61]. В том числе ПОВ оказывает противовоспалительный эффект [62], способствует усилению синтеза желчных кислот [54] и снижению уровня холестерина [55]. В исследованиях на животных моделях старения продемонстрировано, что ПОВ предотвращает вызванное возрастом и высокожировой диетой снижение сократительной функции сердца у мышей и мух [56, 63] и восстанавливает потерю афферентной механочувствительности желудка и блуждающего нерва [64], а также ослабление циркадианных ритмов кишечного микробиома [65, 66] и окисления жирных кислот [57, 67]. Таким образом, эти данные позволяют предположить, что ПОВ обладает плейотропными метаболическими эффектами, направленными на защиту от хронических заболеваний у мышей и мух и, что важно, способно обратить вспять последствия ожирения [54] и старения [68]. Помимо схем ПОВ с ежедневным ограничением окна питания, положительные эффекты у мышей на высокожировой диете были также очевидны, когда ПОВ применялось 5 дней в неделю и доступ к пище был разрешен *ad libitum* в выходные дни [54, 58].

На молекулярном уровне в указанных работах ПОВ увеличивало экспрессию AMPK и mTOR (mammalian target of rapamycin) [57, 62] и никотинамидфосфорилтрансферазы (*NAMPT*) в печени мышей, получавших высокожировую диету [67], а также повышало экспрессию рибосомного белка фосфо-S6 (pS6) в скелетных мышцах во время активной фазы [54], предполагая повышенную активацию mTOR во время кормления. В печени ПОВ снижало активность пируваткарбоксылазы и глюкозо-6-фосфатазы и повышало активность глюкокиназы в активной фазе [54, 57], что потенциально может вести к снижению глюконеогенеза печени и повышению утилизации глюкозы. ПОВ также способствовало снижению экспрессии генов синтазы жирных кислот, стеарил-Ко-десатуразы и элонгазы жирных кислот во время активной фазы и повышению экспрессии триглицерид-липазы в печени во время неактивной фазы, что было связано с уменьшением накопления липидов и повышенным гидролизом триглицеридов.

Важно отметить, что A. Chaix и соавт. исследовали эффекты ПОВ у мышей, у которых был дефицит циркадианных генов *cry1* и *cry2* на уровне всего тела или дефицит *bmal1* и *Rev-erba/β* только в печени. В этом исследовании ПОВ было эффективно для восстановления устойчивых ритмов в генах, участвующих в энергетическом метаболизме и использовании питательных веществ в печени при всех нокаутах, а также в путях передачи сигналов питательных веществ с более высокой функцией AMPK и mTOR. ПОВ также защищало нокаутированных животных от набора массы тела, индуцированного высокожировой диетой, нарушения толерантности к глюкозе, стеатоза печени и дислипидемии [67]. Это исследование доказывает, что соблюдение суточных ритмов в цикле голодания и кормления достаточно для поддержания метаболического гомеостаза, независимо от суточных часов [67].

### Исследования на людях

На сегодняшний день опубликовано немногим более 20 исследований различных режимов прерывистого ограничения энергии у людей, среди которых имеются как рандомизированные испытания, так и интервенционные исследования без контрольной группы (в том числе, перекрестные). Все имеющиеся на сегодняшний день исследования являются краткосрочными (от 4 дней до 16 нед) и достаточно малочисленными (от 8 до 116 участников) и включают в себя как людей с нормальной массой тела, так и пациентов с ожирением/избыточной массой тела (табл. 2). В большинстве исследований сообщается об умеренном снижении массы тела и жировой массы [9, 14, 69–74] и окружности талии [75]. ПОВ также способствовало снижению уровня триглицеридов и провоспалительных маркеров [72, 73], артериального давления и проатерогенных липопротеинов [9, 71]. В некоторых работах также было показано значимое улучшение контроля глюкозы [76, 77], хотя данные результаты оказались непостоянными и не подтвердились другими авторами [9].

Несмотря на впечатляющие результаты, продемонстрированные некоторыми авторами представленных исследований, метаанализ библиотеки Cochrane, опубликованный в 2021 г., не поддержал преимуществ ИГ (питания, ограниченного по времени), по сравнению с гипокалорийной диетой, в лечении ожирения и коморбидных состояний [78]. В данный обзор было включено 18 рандомизированных контролируемых испытаний (1125 участников), сравнивающих ИГ с питанием *ad libitum* (прием пищи в любое время без определенного ограничения калорийности) или с постоянным ограничением калорий (гипокалорийная диета). Включались исследования с участием взрослых людей (старше 18 лет) с кардиометаболическими факторами риска и без них. Режимы питания включали в себя голодание через день, модифицированное голодание через день, периодическое голодание и питание, ограниченное по времени. В семи исследованиях сравнивали ИГ с питанием *ad libitum*, в восьми — с гипокалорийной диетой и в трех — с питанием *ad libitum* и гипокалорийной диетой. Авторы регистрировали результаты при краткосрочном ( $\leq 3$  мес) и среднесрочном (от 3 до 12 мес) наблюдении.

По данным проведенного анализа отмечалось снижение массы тела на фоне ИГ по сравнению с питанием *ad libitum* в краткосрочной перспективе (медиана -2,88 кг, 95% ДИ от -3,96 до -1,80, 224 участника, 7 исследований; доказательства с низкой степенью достоверности). В отношении снижения массы тела на фоне ИГ по сравнению с гипокалорийной диетой в краткосрочной перспективе значимость результатов была пограничной (медиана -0,88 кг, 95% ДИ -1,76 до 0,00, 719 участников, 10 исследований, доказательства с очень низкой степенью достоверности) и отсутствовала в среднесрочной (медиана -0,56 кг, 95% ДИ от -1,68 до 0,56, 279 участников, 4 исследования, доказательства с низкой степенью достоверности).

Значимых изменений в уровне глюкозы на фоне ИГ по сравнению с питанием *ad libitum* и гипокалорийной диетой выявлено не было: по сравнению с питанием *ad libitum* в краткосрочной перспективе медиана -0,03 ммоль/л, 95% ДИ -0,26–0,19; 95 участников, 3 исследования, очень низкая достоверность доказательств; по сравнению с гипокалорийной диетой в краткосрочной перспективе: медиана -0,02 ммоль/л, 95% ДИ -0,16–0,12, 582 участника, 9 исследований, очень низкая уверенность; среднесрочная перспектива: медиана 0,01, 95% ДИ от -0,10 до 0,11, 279 участников, 4 исследования, доказательства с низкой достоверностью.

Среди возможных объяснений непостоянства результатов, полученных в исследованиях режимов прерывистого ограничения энергии на людях, может предположить различие эффектов, оказываемых ранним и поздним питанием, ограниченным по времени [20], а также неоднородность результатов, полученных в исследованиях на лицах с или без избыточной массы тела/ожирения [53].

Так, в метаанализе S. Moon и соавт. [53] показано, что в подгруппе исследований, включавших участников с метаболическими нарушениями [70, 76, 79–81], отмечалось достоверное снижение массы тела (медиана -3,19; 95% ДИ от -4,62 до -1,77), в то время как в подгруппе исследований с участием здоровых добровольцев [74, 81–85] значимого изменения массы тела продемонстрировано не было (медиана 0,17; 95% ДИ от -0,81 до 1,15). При анализе чувствительности одно исследование [80] показало значительное влияние на результат. Когда оно было удалено, статистическая значимость исчезла (медиана -0,01; 95% ДИ от -0,95 до 0,93). Схожая ситуация наблюдалась при анализе влияний ПОВ на показатели углеводного обмена. ПОВ значимо снижало концентрацию глюкозы натощак в работах, включавших участников с метаболическими нарушениями [9, 70, 71, 77, 80] (медиана -2,29; 95% ДИ от -4,29 до -0,19), однако в исследованиях со здоровыми участниками [73, 82, 85–87] значимых изменений гликемии натощак на фоне ПОВ продемонстрировано не было, несмотря на тенденцию к снижению данного показателя (медиана -3,65; 95% ДИ от -7,65 до 0,35).

Обсуждение метаболических эффектов ПОВ требует также рассмотрения вопроса о различном влиянии раннего и позднего ограниченного по времени питания. В ряде работ показано, что питание, ограниченное по времени ранней фазой активности, может быть более благоприятным с метаболической точки зрения. Так, результаты наблюдательных и эпидемиологических

исследований показывают, что люди, пропускающие завтрак, чаще имеют избыточную массу тела и ожирение, гипергликемию и СД2, по сравнению с людьми, которые регулярно завтракают [88]. В то же время другие наблюдательные исследования показали, что пропуск завтрака без позднего приема пищи не связан с ожирением, неоптимальным гликемическим контролем или ухудшением метаболического здоровья [89, 90, 91]. В исследовании D. Jakubowicz и соавт. тучные женщины были рандомизированы для получения высококалорийного завтрака по сравнению с высококалорийным ужином, при этом в группе, получавшей высококалорийный завтрак, отмечалось большее снижение массы тела, окружности талии, глюкозы и инсулина натощак [92]. В целом, опираясь на имеющиеся на сегодняшний день данные, можно предположить, что раннее ограниченное по времени питание, когда прием пищи происходит с 8:00 до 18:00, способствует снижению массы тела и аппетита у людей с избыточной массой тела и ожирением [69, 71, 93, 94], уровня артериального давления и холестерина ЛПНП [79, 81]; а у пациентов с предиабетом и СД2 ассоциировано с более низким уровнем инсулина и улучшением чувствительности к нему [69, 75]. Вместе эти исследования показывают, что прием пищи в начале дня является оптимальным для контроля массы тела и улучшения гликемического профиля в изокалорийных условиях.

Эти результаты могут указывать на важность согласования приема пищи с циркадианными ритмами для улучшения кардио-метаболических показателей. Действительно, в нескольких исследованиях использовалось позднее ограниченное по времени питание, когда испытуемым разрешалось есть до вечера, что сопровождалось снижением положительных эффектов. Результаты данных работ оказались непостоянны: S. Cienfuegos и соавт. продемонстрировали снижение массы тела [94], тогда как в других исследованиях значимого изменения массы тела или общей жировой массы [95, 96] зарегистрировано не было. Кроме того, отсутствовало значимое влияние позднего ПОВ на уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина, артериального давления, уровня ЛПНП или ЛПВП [94, 96]. Эти результаты могут отражать важность соответствия окна приема пищи и циркадианных ритмов для оптимизации эффектов ограниченного по времени питания и, следовательно, для улучшения здоровья.

В контексте вышесказанного было бы интересно сравнить эффекты раннего и позднего ограниченного по времени питания, чтобы лучше понять важность конкретизации ежедневного окна приема пищи для достижения благоприятного результата этой стратегии. На данный момент известно только одно исследование, сравнивающее эффекты раннего (с 8:00 до 17:00) и позднего (с 12 до 21:00) ограниченного по времени питания на показатели углеводного обмена [76]. По данным авторов, питание с ограничением по времени улучшает гликемический ответ независимо от времени приема пищи (позднего или раннего), хотя в группе раннего питания с ограничением по времени средний уровень глюкозы натощак был ниже, чем в группе позднего [76]. Может показаться, что результаты данного исследования несколько дискредитируют идею о важности раннего

Таблица 2. Наиболее значимые исследования прерывистого ограничения энергии у людей и их основные характеристики

Исследование и дизайн	Критерии включения	Участники	Длительность исследования и пищевого окна	Время приема пищи во время ПОВ	Основной результат
M. Wilkinson et al. [9] Пилотное неконтролируемое исследование	Метаболический синдром ( $\geq 3$ компонентов) ПО $\geq 14$ ч	n=19 (6 женщин, 13 мужчин) Ожирение с метаболическим синдромом ПО $15,1 \pm 1,1$ ч Возраст $59 \pm 11,1$ года	12 нед ПО 10 ч	Самостоятельно выбранный интервал приема пищи	Изменение среднего уровня глюкозы в крови (CGM)
L. Chow et al. [14] Рандомизированное контролируемое исследование	Возраст 18–65 лет ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> ПО $\geq 14$ ч	n=20 (17 Ж, 3 М) Избыточный вес/ожирение ПО $15,2 \pm 0,7$ ч ПОВ: n=11 (9 Ж, 2 М) Возраст $46,5 \pm 12,4$ г Контроль: n=9 (8 Ж, 1 М) Возраст $44,2 \pm 12,3$ года	12 нед ПО 8 ч	ПОВ: самостоятельно выбранный интервал приема пищи Контроль: AL	Изменение массы тела
E. Sutton et al. [69] Перекрестное исследование	Мужчины; Возраст 35–70 лет; ИМТ 20–39 кг/м <sup>2</sup> Преддиабет (по данным HbA <sub>1c</sub> и ПГТТ)	n=8 (М) Избыточный вес/ожирение и предиабет Возраст $56 \pm 9$ лет	5 нед в каждом режиме ПО 6 или 12 ч	Ранее ПОВ: с 8:00 до 14:00 (ужин до 15:00) Контроль: с 8:00 до 20:00	Изменения толерантности к глюкозе, постпрандиального инсулина и чувствительности к инсулину
S. Anton et al. [70] Пилотное неконтролируемое исследование	Возраст $\geq 65$ лет ИМТ 25–40 кг/м <sup>2</sup> Малоподвижный образ жизни	n=10 (6 Ж, 4 М) Избыточный вес/ожирение Возраст $\geq 65$ лет	4 нед ПО 8 ч	Самостоятельно выбранный интервал приема пищи	Осуществимость и безопасность ПОВ у пожилых людей с избыточным весом
K. Gabel et al. [71] Пилотное неконтролируемое исследование	Возраст 25–65 лет ИМТ 30–45 кг/м <sup>2</sup> Малоподвижный образ жизни	n=46 (41 Ж, 5 М) Ожирение ПОВ: n=23 (20 Ж, 3 М) Возраст $50 \pm 2$ года Контроль: n=23 (21 Ж, 2 М) Возраст $48 \pm 2$ года	12 нед ПО 8 ч	ПОВ: 10:00–18:00 Контроль: AL	Изменение массы тела
T. Moro et al. [73] Рандомизированное контролируемое исследование	Тренирующиеся мужчины (тренировки 3–5 дней в неделю с опытом сплит-тренировок не менее 3 лет)	n=17 (возраст $29,94 \pm 4,07$ лет), контрольная группа n=17 (возраст $28,47 \pm 3,47$ года)	12 нед ПО 8 ч	ПОВ: 13:00–20:00 Контроль: 8:00–20:00 Протоколы изоэнергетической диеты	Снижение жировой массы, тестостерона и ИФР-1 в группе ПОВ
K. Stote et al. [74] Рандомизированное перекрестное исследование	Здоровые взрослые с нормальной массой тела	n=15 (10 Ж, 5 М) Возраст $45 \pm 0,7$ года	8 нед в каждом режиме ПО 4 ч	ПОВ: 1 прием пищи в 17:00–21:00 Контроль: 3 приема пищи Протоколы изоэнергетической диеты	Уменьшение жировой массы, усиление чувства голода
D. Kesztyüs et al. [75] Пилотное неконтролируемое исследование	Один или несколько компонентов метаболического синдрома, включая СД2 без инсулинотерапии	n=40 (31 Ж, 9 М) Абдоминальное ожирение Возраст $49,1 \pm 12,4$ года	12 нед ПО 8–9 ч	Самостоятельно выбранный интервал приема пищи	Приверженность вмешательству (доля дней с голоданием $\geq 15$ ч)
A. Hutchison et al. [76] Перекрестное исследование	Возраст 30–70 лет ОТ $\geq 102$ см Высокий риск СД2	n=15 (М) Ожирение (абдоминальное ожирение) Возраст $55 \pm 3$ года	7 дней в каждом режиме ПО 9 ч	Ранее ПОВ: с 8:00 до 17:00 Позднее ПОВ: с 12:00 до 21:00	Реакция глюкозы на смешанную пищу у мужчин с риском развития СД2
H. Jamshed et al. [77], E. Ravussin et al. [93] Перекрестное исследование	Здоровые взрослые Возраст 20–45 лет ИМТ 25–35 кг/м <sup>2</sup>	n=11 (4 Ж, 7 М) Избыточный вес/ожирение Возраст $32 \pm 7$ лет	4 дня ПО 6 или 12 ч	Ранее ПОВ: с 8:00 до 14:00 Контроль: с 8:00 до 20:00 3-разовое питание, предоставляется и распределяется по группам	Изменение расхода энергии

Продолжение таблицы 2

Исследование и дизайн	Критерии включения	Участники	Длительность исследования и пищевого окна	Время приема пищи во время ПОВ	Основной результат
M. Gasmi et al. [81] Нерандомизированное контролируемое исследование	Здоровые взрослые мужчины	n=10 Возраст 26,90±1,97 года, n=10 Возраст 51,60±5,87 года	12 нед ПО 12 ч	ПОВ: 12-часовое окно приема пищи Контроль: AL	Снижение маркеров воспаления
G. Tinsley et al. [82] Рандомизированное контролируемое исследование	Здоровые активные мужчины	n=10 Возраст 22,9±4,1 года	8 нед ПО 4 ч	ПОВ: потреблении всех калорий в течение 4-часового окна в течение 4 дней в неделю без ограничения продуктов и калорий	Снижение потребления калорий без влияния на состав тела
R. Singh et al. [84] Рандомизированное перекрестное исследование	Здоровые взрослые с нормальной массой тела	n=22 (2 Ж, 20 М) Возраст 30,9±8,95 года	4 нед 1 прием пищи в день (утро vs вечер)	Основная часть рациона (около 2000 ккал) утром или после 20:00	Изменение массы тела, уровня гликированного гемоглобина
R. Antoni et al. [85] Рандомизированное контролируемое исследование	Здоровые взрослые ИМТ 20–39 кг/м <sup>2</sup>	n=13 (12 Ж, 1 М) ПОВ: n=7 (6 Ж, 1 М) Возраст 47±3 года Контроль: n=6 (Ж) Возраст 45±4 года	10 нед ПО: 8 ч 37 мин±22 мин	ПОВ: завтрак откладывается, а ужин переносится на 1,5 ч Контроль: AL	Возможности ПОВ для сужения окна приема пищи
C. Martens et al. [86] Рандомизированное контролируемое исследование	Здоровые взрослые без ожирения	n=22 (12 Ж, 10 М) Возраст 67±1 лет	6 нед ПО 8 ч	ПОВ: 8-часовое окно приема пищи Контроль: AL	Безопасность и переносимость ПОВ
M. McAllister et al. [87] Рандомизированное контролируемое исследование	Физически активные студенты колледжа	n=22 (22 М); Возраст 22±2.5 лет	4 нед ПО 8 ч	ПОВ: питание 16:8; Протокол изометрической диеты vs контроль – ПОВ без ограничения калорий	Снижение жировой массы, АД, повышение адипонектина, ХС-ЛПВП
S. Cienfuegos et al. [94] Рандомизированное контролируемое исследование	Возраст 18–65 года ИМТ 30–49,9 кг/м <sup>2</sup> Малоподвижный или умеренно активный образ жизни	n=58 (53 Ж, 5 М) Ожирение 4-часовой ПОВ: n=19 (17 Ж, 2 М) Возраст 47±2 года 6-часовой ПОВ: n=20 (19 Ж, 1 М) Возраст 47±3 года Контрольная группа: n=19 (17 Ж, 2 М) Возраст 45±2 года	8 нед ПО 4 или 6 ч	4-часовой ПОВ: 15:00–19:00 6-часовой ПОВ: 13:00–19:00 Контроль: AL	Изменение массы тела
D. Lowe [95] Рандомизированное контролируемое исследование	Возраст 18–64 года ИМТ 27–43 кг/м <sup>2</sup>	n=116 (46 Ж, 70 М) Избыточная масса тела/ ожирение Возраст 46,5±10,5 лет Очная группа ПОВ: n=25 (12 Ж, 13 М) Возраст 43,3±11,8 года	12 нед ПО 8 ч	ПОВ: с 12:00 до 20:00 Постоянное время приема пищи: 3 структурированных приема пищи в день	Изменение массы тела
E. Parr et al. [99] Рандомизированное перекрестное исследование	Мужчины Возраст 30–45 лет ИМТ 27–35 кг/м <sup>2</sup> Малоподвижный образ жизни	n=11 (М) Избыточный вес/ожирение Возраст 38±5 лет Группа 1: n=6 Группа 2: n=5	5 дней ПО 8 ч	ПОВ: 10:00–18:00 Контроль: 7:00–22:00 Протоколы изометрической диеты	Циркадианные профили глюкозы и инсулина в крови

**Сокращения:** ПОВ — питание, ограниченное по времени; ПО — пищевое окно; AL — ad libitum; ИМТ — индекс массы тела; CGM — непрерывное мониторирование глюкозы; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; Ж — женщины; М — мужчины; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ОТ — окружность талии.

приема пищи при использовании стратегии ПОВ. Однако это исследование имеет несколько ограничений: в него были включены только мужчины, поэтому эти результаты не могут быть экстраполированы на женщин; количество участников было невелико (всего пятнадцать); группы раннего и позднего питания с ограничением по времени были протестированы в течение короткого периода времени (одна неделя).

Таким образом, чтобы сделать вывод о наиболее эффективной стратегии питания, особенно в отношении различий между ранним и поздним ограничением по времени питанием, требуются более крупные и продолжительные рандомизированные клинические испытания. Кроме того, существенным ограничением имеющихся на данный момент исследований, препятствующим возможности делать окончательные заключения, является отсутствие стандартизации протокола питания, ограниченного по времени.

### **ПИТАНИЕ, ОГРАНИЧЕННОЕ ПО ВРЕМЕНИ, И ЭНЕРГОЕМКОСТЬ РАЦИОНА**

Исследования, опубликованные на сегодняшний день, не позволяют определить, улучшает ли питание, ограниченное по времени, показатели здоровья, независимо от изменений энергоемкости рациона. Некоторые авторы предполагают наличие независимых от ограничения калорийности положительных метаболических эффектов ПОВ (снижение уровня системного воспаления и окислительного стресса) [54, 67]. Тем не менее, воздействие прерывистого ограничения энергии на уровень воспаления и окислительного стресса у людей изучено минимально и неясно, оказывает ли данная стратегия положительное влияние на данные патологические процессы у человека [97].

Следует также отметить, что точную калорийность потребляемой пищи трудно измерить, кроме того, в ряде работ показано снижение потребления калорий у мышей на высокожировой диете при соблюдении ограниченного по времени кормления [55, 59] и заметное первоначальное снижение массы тела в ответ на ПОВ [59, 64]. Снижение потребления калорий на ~9–20% было зарегистрировано в исследованиях ПОВ с участием людей с избыточной массой тела или ожирением, включая пациентов с метаболическим синдромом, несмотря на отсутствие рекомендаций по изменению количества и качества продуктов во время вмешательства [9, 14, 71, 94]. У взрослых с ожирением без явных метаболических осложнений потребление энергии без подсчета калорий сократилось на 20%, отчасти из-за уменьшения потребления алкогольных напитков и ночных перекусов [72]. Важно отметить, что 4-часовое и 6-часовое ПОВ приводило к сопоставимому снижению потребления энергии (на ~550 ккал/день) без целенаправленного подсчета калорий у взрослых с ожирением, по сравнению с контрольной группой [94]. В некоторых исследованиях на фоне ПОВ наблюдалось непреднамеренное снижение потребления энергии одновременно с усеченным окном приема пищи, что свидетельствует о том, что реализация данной стратегии питания без снижения калорийности труднодостижима для людей из-за спонтанного ограничения энергии в течение периода исследования [9, 71].

Снижение потребления энергии может объяснить некоторые положительные эффекты ПОВ на массу тела и метаболические исходы. Таким образом, по крайней мере некоторые метаболические преимущества ПОВ могут быть опосредованы ограничением калорийности и снижением массы тела. Тем не менее исследование на мышцах показало, что ПОВ улучшает толерантность к глюкозе и снижает индекс инсулинорезистентности НОМА-IR у крыс после диеты с высоким содержанием жиров и сахара без какой-либо потери массы тела [61]. Недавнее исследование на людях также подтвердило мнение о том, что ПОВ имеет метаболические преимущества независимо от изменений массы тела [69]. Возможные механизмы данного влияния на являются предметом дальнейшего изучения.

### **ПИТАНИЕ, ОГРАНИЧЕННОЕ ПО ВРЕМЕНИ, И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ**

Важным вопросом, возникающим при рассмотрении прерывистого ограничения энергии в качестве долгосрочной стратегии для снижения массы тела и улучшения метаболического здоровья, является потенциальная проблема изменения пищевого поведения в результате соблюдения данного режима питания. Согласно результатам некоторых исследований, ИГ может оказывать влияние на пищевое поведение и эмоциональное состояние, в т.ч. на частоту депрессии и компульсивного переедания. Компульсивное переедание — это употребление аномально больших объемов пищи за короткий период времени. Известно, что компульсивным перееданием страдают 2,8 млн американцев, причем наибольшую распространенность оно имеет среди людей с ожирением и тех, кто стремится похудеть [97]. Примерно 50% лиц, имеющих признаки ограничительного пищевого поведения, отмечают эпизоды компульсивного переедания.

К. Hoddy и соавт. обнаружили, что 8 нед голодания чередом (alternate-day fasting) у 59 лиц с ожирением привели к уменьшению депрессии и переедания ( $p < 0,01$ ) [98]. Хотя снижение депрессии и переедания было статистически значимым, оно не казалось клинически значимым, поскольку абсолютные изменения были минимальными. В ряде других исследований также продемонстрировано положительное влияние ПОВ на психологические и поведенческие параметры испытуемых: улучшение сна, повышение уровня энергии, качества жизни и благополучия, снижение субъективного чувства голода перед сном [9, 69–71, 76, 77, 93, 99]. Раннее 6-часовое ПОВ привело к снижению аппетита и, несмотря на более длительную продолжительность ежедневного голодания, к уменьшению чувства голода вечером, что в совокупности может способствовать снижению массы тела [69, 93]. Так, в исследовании E. Ravussin и соавт. раннее ПОВ способствовало снижению массы тела, в первую очередь за счет снижения аппетита и калорийности суточного рациона, а не за счет увеличения расхода энергии [93]. Поэтому согласование приема пищи с циркадианными ритмами может быть хорошей стратегией для снижения аппетита и похудения.

Несмотря на краткосрочные психоэмоциональные преимущества, продемонстрированные в исследованиях схем прерывистого ограничения энергии, длительное использование данных пищевых стратегий в настоящее

время не изучено в плане их влияния на пищевое поведение. Например, длительные периоды голодания могут завершаться употреблением больших порций нездоровой пищи (компенсаторной гиперфагической реакцией), в связи с чем возникает закономерный вопрос, насколько возможно сохранить преимущества ИГ/ограниченного по времени питания для снижения массы тела в течение длительного времени [97]. В целом, прежде чем рекомендовать различные схемы прерывистого ограничения энергии в качестве долгосрочной стратегии борьбы с ожирением и коморбидными состояниями, необходимы более крупные и длительные контролируемые испытания, оценивающие долгосрочные взаимосвязи между ПОВ и изменениями пищевого поведения.

### **БАРЬЕРЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПИТАНИЯ, ОГРАНИЧЕННОГО ПО ВРЕМЕНИ**

Несмотря на рассмотренные потенциальные преимущества для здоровья, широкие рекомендации ПОВ в настоящее время представляются не вполне обоснованными, поскольку клинические испытания данного подхода на людях достаточно ограничены, краткосрочны, разнородны по исследуемым популяциям и зачастую дают противоречивые результаты. Кроме того, ПОВ имеет целый ряд недостатков и ограничений, которые могут сдерживать его внедрение. Одним из наиболее значимых лимитирующих моментов является дневное окно приема пищи до 16–18 ч, поскольку его трудно соблюдать при сохранении семейной, социальной или рабочей жизни. Действительно, работа в ночную смену затрудняет соблюдение ИГ из-за его десинхронизации с графиком работы [100]. Семейный образ жизни также может быть тормозом для ограниченного по времени питания, потому что время семейного приема пищи обычно соответствует общепринятым моделям питания современного общества (завтрак, обед и ужин). Ужин зачастую является самым важным приемом пищи в семейной обстановке. Он облегчает и укрепляет общение между членами семьи и способствует социально-эмоциональному развитию и психическому здоровью [101]. Еда является частью общественной и культурной жизни, которая способствует социальным контактам путем встреч с друзьями, коллегами или родственниками. Товарищество, определяемое актом приема пищи с другими видами совместной деятельности, предоставляет возможности для социальной интеграции, поддержки и общения [102]. Следовательно, питание, отличное от привычного для окружения, может стать препятствием для социального и семейного развития, способствовать возникновению изоляции, одиночества или депрессии [103, 104].

Еще одним ограничением ПОВ является отсутствие стандартизации его протокола. До сих пор не существует единого мнения об идеальном времени для приема пищи/голодания или оптимальной продолжительности каждого из окон. В исследованиях используется разная продолжительность периода питания, от 8 до 10 ч, и рекомендуются различные временные интервалы для интермиттирующего ограничения калорий [20]. Хотя нет никаких доказательств серьезных побочных эффектов ПОВ в том случае, если оно синхронизировано с циркадианными часами [9], некоторые авторы отмечают важность уточнения време-

ни при выборе окна приема пищи. По имеющимся на сегодняшний день данным, ПОВ улучшает метаболическое здоровье в основном тогда, когда время приема пищи совпадает с ранней фазой активности. И наоборот, ИГ, при котором окно приема пищи приходится на вечернее время, может быть связано с увеличением массы тела, жировой массы и гликемии [85, 104].

Таким образом, внедрение ПОВ требует строгого контроля, сопряжено с трудностями соблюдения временных интервалов приема пищи, что может мешать нормальной социальной и семейной жизни, не совпадать с рабочим графиком. Кроме того, учитывая ограниченность имеющихся на сегодняшний день научных данных в отношении оптимального режима ПОВ для людей и его положительных эффектов на метаболическое и психическое здоровье, широкая рекомендация данной стратегии питания для борьбы с ожирением и коморбидными состояниями представляется преждевременной.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Растущая пандемия ожирения и сопутствующих ему сердечно-сосудистых заболеваний диктует необходимость поиска новых современных, эффективных и безопасных инструментов снижения массы тела, в т.ч. пищевых стратегий. В последние годы все больше внимания уделяется режимам интермиттирующего ограничения энергии (ПОВ, ИГ), которые изучаются в качестве эффективной меры борьбы с ожирением и коморбидными состояниями, в том числе в сравнении с традиционным подходом, подразумевающим здоровое гипокалорийное питание. Проведенные исследования на животных моделях и испытания на людях показывают, что ПОВ может оказывать благотворное влияние на массу тела, его компонентный состав, сердечно-сосудистые параметры и, в ряде случаев, пищевое поведение. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день исследования отличаются малым объемом и значимой разнородностью выборок, небольшой продолжительностью наблюдений, сильно разнятся по используемым протоколам питания и длительности периодов голода/питания и в целом показывают неоднозначные результаты. В том числе нельзя отрицать тот факт, что положительные эффекты ПОВ могут быть опосредованы снижением калорийности рациона на фоне данных схем питания. Возможно, противоречивые результаты обусловлены тем, что метаболические эффекты ПОВ разнятся в зависимости от используемого окна питания в течение суток. Все больше данных свидетельствует о том, что для получения метаболических преимуществ прием пищи должен быть ограничен ранней фазой активности, т.е. утренним и дневным периодом времени. Однако широкое применение ранних схем интермиттирующего ограничения энергии может быть ограничено, в т.ч. в результате сложившихся в обществе социальных, семейных и производственных правил и традиций. Кроме того, не до конца понятно, как необходимость жесткого соблюдения предписанного окна питания будет влиять на пищевое поведение и психологическое здоровье граждан в долгосрочной перспективе.

Учитывая вышесказанное, можно заключить, что на сегодняшний день имеющиеся научные данные недостаточно убедительны, чтобы рекомендовать пациентам

схемы ПОВ в качестве стандартной стратегии питания. Неизвестно, какие группы лиц получают наибольшую пользу от ПОВ и какая из его схем является наиболее эффективной. Возможно, ограниченное по времени питание принесет наибольшую пользу мотивированным людям, которые могут избежать гиперфагической реакции после периодов голодания и в то же время не связаны жесткими социальными и семейными обязательствами/традициями, ассоциированными с вечерними приемами пищи. Кроме того, решение следовать режимам ПОВ должно определяться индивидуальными целями и желаемыми результатами. И наконец, ПОВ может иметь потенциальные противопоказания, включая определенные состояния здоровья, прием лекарств, психосоциальные барьеры и пищевые привычки. Если ПОВ станет частью стандартной практики, его внедрение должно подразумевать использование междисциплинарного подхода. Взаимодействие сертифицированных диетологов, эндокринологов, кардиологов, гастроэнтерологов, фитнес-тренеров и других специалистов позволит обеспечить безопасность пациента и снизить вероятность побочных эффектов ПОВ, таких как повторный набор массы тела, депрессия, компульсивное переедание и другие нарушения пищевого поведения.

## 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.** Берковская Марина Ароновна — получение, анализ данных или интерпретация результатов, написание статьи или внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Гурова Олеся Юрьевна — получение, анализ данных или интерпретация результатов, написание статьи или внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Хайкина Ирина Анатольевна — получение, анализ данных или интерпретация результатов, написание статьи или внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Фадеев Валентин Викторович — получение, анализ данных или интерпретация результатов, написание статьи или внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Центр СМИ. Информационный бюллетень «Ожирение и избыточный вес». Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 26.07.2022. [Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya. Tsentr SMI. Informatsionnyi byulleten' «Ozhirenie i izbytochnyi ves». Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 26.07.2022. (In Russ.)].
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults [published correction appears in *Obes Facts*. 2016;9(1):64]. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. doi: <https://doi.org/10.1159/000442721>
3. Heymsfield SB, Harp JB, Reitman ML, et al. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):346-354. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.346>
4. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75(5):307-326. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux014>
5. Suliga E, Koziel D, Cieśla E, et al. Dietary Patterns in Relation to Metabolic Syndrome among Adults in Poland: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2017;9(12):1366. Published 2017 Dec 17. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9121366>
6. Kant AK, Graubard BI. 40-year trends in meal and snack eating behaviors of American adults. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(1):50-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.06.354>
7. Pot GK, Almoosawi S, Stephen AM. Meal irregularity and cardiometabolic consequences: results from observational and intervention studies. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(4):475-486. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665116000239>
8. Ha K, Song Y. Associations of Meal Timing and Frequency with Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Adults. *Nutrients*. 2019;11(10):2437. Published 2019 Oct 13. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102437>
9. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadorian A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2020;31(1):92-104.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.004>
10. Xie Y, Tang Q, Chen G, et al. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Front Physiol*. 2019;10:682. Published 2019 Jun 25. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00682>
11. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):462-472. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
12. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
13. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer FAJL. Impact of Circadian Disruption on Cardiovascular Function and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(10):767-779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.008>
14. Chow LS, Manoogian ENC, Alvear A, et al. Time-Restricted Eating Effects on Body Composition and Metabolic Measures in Humans who are Overweight: A Feasibility Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(5):860-869. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22756>
15. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Circadian rhythms, food timing and obesity. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(4):501-511. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665116000628>
16. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):298] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):978]. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541-2551. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>
17. Dashti HS, Scheer FAJL, Saxena R, Garaulet M. Timing of Food Intake: Identifying Contributing Factors to Design Effective Interventions. *Adv Nutr*. 2019;10(4):606-620. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy131>
18. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med*. 2020;133(8):901-907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.030>
19. Regmi P, Heilbronn LK. Time-Restricted Eating: Benefits, Mechanisms, and Challenges in Translation. *iScience*. 2020;23(6):101161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101161>
20. Charlot A, Hutt F, Sabatier E, Zoll J. Beneficial Effects of Early Time-Restricted Feeding on Metabolic Diseases: Importance of Aligning Food Habits with the Circadian Clock. *Nutrients*. 2021;13(5):1405. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051405>
21. Davidson AJ, Poole AS, Yamazaki S, Menaker M. Is the food-entrainable circadian oscillator in the digestive system? *Genes Brain Behav*. 2003;2(1):32-39. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00005.x>

22. Shimizu H, Hanzawa F, Kim D, et al. Delayed first active-phase meal, a breakfast-skipping model, led to increased body weight and shifted the circadian oscillation of the hepatic clock and lipid metabolism-related genes in rats fed a high-fat diet. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206669. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206669>
23. Hamaguchi Y, Tahara Y, Hitosugi M, Shibata S. Impairment of Circadian Rhythms in Peripheral Clocks by Constant Light Is Partially Reversed by Scheduled Feeding or Exercise. *J Biol Rhythms*. 2015;30(6):533-542. doi: <https://doi.org/10.1177/0748730415609727>
24. Kolbe I, Leinweber B, Brandenburger M, Oster H. Circadian clock network desynchrony promotes weight gain and alters glucose homeostasis in mice. *Mol Metab*. 2019;30:140-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.012>
25. Wang H, van Spyk E, Liu Q, et al. Time-Restricted Feeding Shifts the Skin Circadian Clock and Alters UVB-Induced DNA Damage. *Cell Rep*. 2017;20(5):1061-1072. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.022>
26. Gnocchi D, Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology (Basel)*. 2017;6(1):10. doi: <https://doi.org/10.3390/biology6010010>
27. Yu H, Xia F, Lam KS, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem*. 2011;57(5):691-700. doi: <https://doi.org/10.1373/jclinchem.2010.155184>
28. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:223-241. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>
29. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, et al. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2838-2843. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021721>
30. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):466-475. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
31. Barnea M, Chapnik N, Genzer Y, Froy O. The circadian clock machinery controls adiponectin expression. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;399:284-287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.10.018>
32. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1190. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20051190>
33. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, et al. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(6):845-850. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01919>
34. Chan JL, Bullen J, Lee JH, et al. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):335-343. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031412>
35. Moran-Ramos S, Baez-Ruiz A, Buijs RM, Escobar C. When to eat? The influence of circadian rhythms on metabolic health: are animal studies providing the evidence? *Nutr Res Rev*. 2016;29(2):180-193. doi: <https://doi.org/10.1017/S095442241600010X>
36. Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res Rev*. 2017;39:59-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.12.006>
37. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 7:S13-S18. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.233>
38. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab*. 2017;6(9):1052-1065. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.011>
39. Kolbe I, Brehm N, Oster H. Interplay of central and peripheral circadian clocks in energy metabolism regulation. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(5):e12659. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.12659>
40. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012;74(2):246-260. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.006>
41. Nijke VY, Smith TM, Shuval O, et al. Snack Food, Satiety, and Weight. *Adv Nutr*. 2016;7(5):866-878. Published 2016 Sep 15. doi: <https://doi.org/10.3945/an.115.009340>
42. Yoshida J, Eguchi E, Nagaoka K, Ito T, Ogino K. Association of night eating habits with metabolic syndrome and its components: a longitudinal study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1366. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6262-3>
43. Vera B, Dashti HS, Gómez-Abellán P, et al. Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes. *Sci Rep*. 2018;8(1):945. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18268-z>
44. Roßbach S, Diederichs T, Nöthlings U, et al. Relevance of chronotype for eating patterns in adolescents. *Chronobiol Int*. 2018;35(3):336-347. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1406493>
45. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(9):e96-e121. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000476>
46. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, et al. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiol Int*. 2014;31(1):64-71. doi: <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.821614>
47. Odegaard AO, Jacobs DR Jr, Steffen LM, et al. Breakfast frequency and development of metabolic risk. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3100-3106. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0316>
48. Witbracht M, Keim NL, Forester S, et al. Female breakfast skippers display a disrupted cortisol rhythm and elevated blood pressure. *Physiol Behav*. 2015;140:215-221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.044>
49. Sharma K, Shah K, Brahmabhatt P, Kandre Y. Skipping breakfast and the risk of coronary artery disease. *QJM*. 2018;111(10):715-719. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy162>
50. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, et al. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019;11(10):2442. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102442>
51. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017;39:46-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
52. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):254-268. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22065>
53. Moon S, Kang J, Kim SH, et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(5):1267. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12051267>
54. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab*. 2014;20(6):991-1005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.001>
55. Delahaye LB, Bloomer RJ, Butawan MB, et al. Time-restricted feeding of a high-fat diet in male C57BL/6 mice reduces adiposity but does not protect against increased systemic inflammation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(10):1033-1042. doi: <https://doi.org/10.1139/apnms-2017-0706>
56. Gill S, Le HD, Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding attenuates age-related cardiac decline in *Drosophila*. *Science*. 2015;347(6227):1265-1269. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1256682>
57. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 2012;15(6):848-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>
58. Olsen MK, Choi MH, Kulseng B, et al. Time-restricted feeding on weekdays restricts weight gain: A study using rat models of high-fat diet-induced obesity. *Physiol Behav*. 2017;173:298-304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.02.032>
59. Sundaram S, Yan L. Time-restricted feeding reduces adiposity in mice fed a high-fat diet. *Nutr Res*. 2016;36(6):603-611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.02.005>
60. Villanueva JE, Livelio C, Trujillo AS, et al. Time-restricted feeding restores muscle function in *Drosophila* models of obesity and circadian-rhythm disruption [published correction appears in *Nat Commun*. 2020 May 15;11(1):2521]. *Nat Commun*. 2019;10(1):2700. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10563-9>
61. Woodie LN, Luo Y, Wayne MJ, et al. Restricted feeding for 9h in the active period partially abrogates the detrimental metabolic effects of a Western diet with liquid sugar consumption in mice. *Metabolism*. 2018;82:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.004>

62. Sherman H, Frumin I, Gutman R, et al. Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of inflammatory and disease markers. *J Cell Mol Med*. 2011;15(12):2745-2759. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01160.x>
63. Tsai JY, Villegas-Montoya C, Boland BB, et al. Influence of dark phase restricted high fat feeding on myocardial adaptation in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;55:147-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2012.09.010>
64. Kentish SJ, Hatzinikolas G, Li H, et al. Time-Restricted Feeding Prevents Ablation of Diurnal Rhythms in Gastric Vagal Afferent Mechanosensitivity Observed in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *J Neurosci*. 2018;38(22):5088-5095. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0052-18.2018>
65. Hu D, Mao Y, Xu G, et al. Time-restricted feeding causes irreversible metabolic disorders and gut microbiota shift in pediatric mice. *Pediatr Res*. 2019;85(4):518-526. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0156-z>
66. Zarrinpar A, Chaix A, Yoosof S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab*. 2014;20(6):1006-1017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.008>
67. Chaix A, Lin T, Le HD, et al. Time-Restricted Feeding Prevents Obesity and Metabolic Syndrome in Mice Lacking a Circadian Clock. *Cell Metab*. 2019;29(2):303-319.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.004>
68. Duncan MJ, Smith JT, Narbaiza J, et al. Restricting feeding to the active phase in middle-aged mice attenuates adverse metabolic effects of a high-fat diet. *Physiol Behav*. 2016;167:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.027>
69. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018;27(6):1212-1221.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>
70. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019;11(7):1500. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071500>
71. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging*. 2018;4(4):345-353. doi: <https://doi.org/10.3233/NHA-170036>
72. LeCheminant JD, Christenson E, Bailey BW, Tucker LA. Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *Br J Nutr*. 2013;110(11):2108-2113. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001359>
73. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*. 2016;14(1):290. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0>
74. Stote KS, Baer DJ, Spears K, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):981-988. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.981>
75. Kesztyüs D, Cermak P, Gulich M, Kesztyüs T. Adherence to Time-Restricted Feeding and Impact on Abdominal Obesity in Primary Care Patients: Results of a Pilot Study in a Pre-Post Design. *Nutrients*. 2019;11(12):2854. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11122854>
76. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(5):724-732. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22449>
77. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. 2019;11(6):1234. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11061234>
78. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;1. Art. No.: CD013496. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013496.pub2>
79. Zeb F, Wu X, Chen L, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *Br J Nutr*. 2020;123(11):1216-1226. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114519003428>
80. Cai H, Qin YL, Shi ZY, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):219. Published 2019 Dec 18. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1132-8>
81. Gasmi M, Sellami M, Denham J, et al. Time-restricted feeding influences immune responses without compromising muscle performance in older men. *Nutrition*. 2018;51-52:29-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.12.014>
82. Tinsley GM, Moore ML, Graybeal AJ, et al. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(3):628-640. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz126>
83. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*. 2017;17(2):200-207. doi: <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1223173>
84. Singh RB, Cornelissen G, Mojto V, et al. Effects of circadian restricted feeding on parameters of metabolic syndrome among healthy subjects. *Chronobiol Int*. 2020;37(3):395-402. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1701817>
85. Antoni R, Robertson TM, Robertson MD, Johnston JD. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *Journal of Nutritional Science*. 2018;7:e22. doi: <https://doi.org/10.1017/jns.2018.13>
86. Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR, et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *Geroscience*. 2020;42(2):667-686. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00156-6>
87. McAllister MJ, Pigg BL, Renteria LI, Waldman HS. Time-restricted feeding improves markers of cardiometabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study. *Nutr Res*. 2020;75:32-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.12.001>
88. Bi H, Gan Y, Yang C, et al. Breakfast skipping and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2015;18(16):3013-3019. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980015000257>
89. Azami Y, Funakoshi M, Matsumoto H, et al. Long working hours and skipping breakfast concomitant with late evening meals are associated with suboptimal glycemic control among young male Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019;10(1):73-83. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12852>
90. Nakajima K, Suwa K. Association of hyperglycemia in a general Japanese population with late-night-dinner eating alone, but not breakfast skipping alone. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:16. doi: <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0147-0>
91. Okada C, Imano H, Muraki I, et al. The Association of Having a Late Dinner or Bedtime Snack and Skipping Breakfast with Overweight in Japanese Women. *J Obes*. 2019;2019:2439571. Published 2019 Mar 3. doi:10.1155/2019/2439571
92. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):2504-2512. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20460>
93. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, et al. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(8):1244-1254. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22518>
94. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab*. 2020;32(3):366-378.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018>
95. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA Intern Med. 2020 Nov 1;180(11):1555] [published correction appears in JAMA Intern Med. 2021 Jun 1;181(6):883]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1491-1499. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4153>
96. Parr EB, Devlin BL, Lim KHC, et al. Time-Restricted Eating as a Nutrition Strategy for Individuals with Type 2 Diabetes: A Feasibility Study. *Nutrients*. 2020;12(11):3228. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12113228>
97. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):172-185. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0308-9>
98. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr J*. 2015;14:44. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0029-9>

99. Parr EB, Devlin BL, Radford BE, Hawley JA. A Delayed Morning and Earlier Evening Time-Restricted Feeding Protocol for Improving Glycemic Control and Dietary Adherence in Men with Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(2):505. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020505>
100. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):292-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.08.001>
101. Elgar FJ, Craig W, Trites SJ. Family dinners, communication, and mental health in Canadian adolescents. *J Adolesc Health*. 2013;52(4):433-438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2012.07.012>
102. Vesnaver E, Keller HH. Social influences and eating behavior in later life: a review. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2011;30(1):2-23. doi: <https://doi.org/10.1080/01639366.2011.545038>
103. Kimura Y, Wada T, Okumiya K, et al. Eating alone among community-dwelling Japanese elderly: association with depression and food diversity. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(8):728-731. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0067-3>
104. Carlson O, Martin B, Stote KS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism*. 2007;56(12):1729-1734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.07.018>

Рукопись получена: 17.03.2022. Одобрена к публикации: 30.05.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Берковская Марина Ароновна**, к.м.н. [**Marina A. Berkovskaya**, MD, PhD]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 [address: 1 Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-7765>; SPIN-код: 4251-7117; e-mail: [abaitamar@gmail.com](mailto:abaitamar@gmail.com)

**Гурова Олеся Юрьевна**, к.м.н. [Olesya Yu. Gurova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>; SPIN-код: 1257-5499; e-mail: [gurova79@inbox.ru](mailto:gurova79@inbox.ru)

**Хайкина Ирина Анатольевна** [Irina A. Khaykina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3508-7559>; e-mail: [iakhaykina@gmail.com](mailto:iakhaykina@gmail.com)

**Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Valentin V. Fadeev, MD, ScD, professor, corresponding member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; SPIN-код: 6825-8417; e-mail: [walfad@mail.ru](mailto:walfad@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Берковская М.А., Гурова О.Ю., Хайкина И.А., Фадеев В.В. Питание, ограниченное по времени, как новая стратегия терапии ожирения и коморбидных состояний // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 78-91. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13078>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Berkovskaya MA, Gurova OV, Khaykina IA, Fadeev VV. Time-restricted eating as a novel strategy for treatment of obesity and it's comorbid conditions. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):78-91. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13078>

## БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО–КУШИНГА У РЕБЕНКА С НЕТИПИЧНЫМ ДЕБЮТОМ БОЛЕЗНИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С КРАТКИМ ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ



© М.А. Тюльпаков\*, О.Б. Безлепкина, Е.В. Нагаева, В.Н. Азизян, А.М. Лапшина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Болезнь Иценко–Кушинга — это редкое мультисистемное заболевание, характеризующееся наличием эндогенного центрального гиперкортицизма вследствие АКТГ-секретирующей опухоли головного мозга. Частота болезни Иценко–Кушинга во взрослом возрасте составляет 0,7–2,4 на 1 млн населения, и лишь 10% всех случаев приходится на детский возраст. Возраст дебюта заболевания у детей составляет в среднем на 12,0–14,8 лет. Типичным проявлением заболевания у детей, наряду с ожирением и артериальной гипертензией, является снижение темпов роста. Золотым стандартом диагностики центрального гиперкортицизма служит МРТ головного мозга, однако эффективность данного метода у детей составляет лишь 50%. Основным методом лечения является нейрохирургическое трансназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза, позволяющее достичь ремиссии более чем в 65% случаев. В данной статье описан клинический случай болезни Иценко–Кушинга у ребенка 6,5 лет с ожирением, артериальной гипертензией, нетипично «высоким» ростом, средними темпами роста и не визуализируемой кортикотропиномой. В статье представлены этапы диагностического поиска, сложности дифференциальной диагностики и хирургического лечения, результаты динамического наблюдения после проведенного лечения, а также представлен краткий обзор литературы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперкортицизм; болезнь Иценко–Кушинга; малая дексаметазоновая проба; большая дексаметазоновая проба; селективный забор крови из нижних каменистых синусов.

### A CLINICAL CASE AND BRIEF LITERATURE REVIEW OF ICENKO–CUSHING'S DISEASE IN A PEDIATRIC PATIENT WITH ATYPICAL ONSET OF THE DISEASE

© Mikhail A. Tiulpakov\*, Olga B. Bezlepkina, Elena V. Nagaeva, Vilen N. Azizian, Anastasia M. Lapshina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Itsenko–Cushing's disease is a rare, multisystem disease characterized by the presence of endogenous central hypercortisolism due to an ACTH-secreting brain tumor. The frequency of Itsenko–Cushing's disease in adulthood is 0.7–2.4 per 1 million population, and only 10% of all cases occur in childhood. The age of onset of the disease in children is on average 12.0–14.8 years. A typical manifestation of the disease in children, along with obesity and arterial hypertension, is a decrease in growth rates. The gold standard for diagnosing central hypercortisolism is MRI of the brain, however, the effectiveness of this method in children is only 50%. The main method of treatment is neurosurgical transnasal transsphenoidal removal of endosellar pituitary adenoma, which makes it possible to achieve remission in more than 65% of cases. This article describes a clinical case of Itsenko–Cushing's disease in a 6.5-year-old child with obesity, arterial hypertension, atypically «high» stature, average velocity and non-visualizable corticotropinoma. The article presents the stages of diagnostic search, the complexity of differential diagnosis and surgical treatment, the results of follow-up after the treatment and a brief review of the literature.

**KEYWORDS:** hypercorticism; Itsenko–Cushing's disease; low-dose dexamethasone suppression test; high-dose dexamethasone suppression test; inferior petrosal sinus sampling.

#### ВВЕДЕНИЕ

Синдром Иценко–Кушинга — редкое эндокринное заболевание у детей (2–5 случаев на 1 млн детского населения). Частота возникновения новых случаев заболевания составляет 0,7–2,4 на 1 млн населения, лишь 10% из них приходится на болезнь Иценко–Кушинга с дебютом в детском возрасте — заболевание, причиной которого является АКТГ-секретирующая аденома гипофиза (кортикотропинома), обуславливающая гиперсекрецию кортизола пучковой зоной коры надпочечников. Частота встречаемости у детей составляет 0,12–0,24 случая на 1 млн [1–4].

Как в педиатрической, так и в терапевтической практике кортикотропинома является самой частой причиной

эндогенного гиперкортицизма (75–80% случаев), дебют заболевания, как правило, приходится на возраст старше 6 лет [5, 6]. Среди гормонально-активных аденом гипофиза кортикотропиномы составляют 4–8% [7]. Пациенты с гиперкортицизмом обычно имеют характерный внешний вид и многочисленные клинические проявления, несмотря на это, диагноз часто бывает установлен лишь спустя месяцы или даже годы после первого обращения к врачу: от появления первых признаков болезни до постановки диагноза в среднем проходит  $2,5 \pm 1,7$  года [8]. Наиболее частыми жалобами у детей с гиперкортицизмом являются задержка роста и прогрессирующий набор массы тела.

Приводим клинический случай — описание ребенка с отсутствием «классических» признаков гипер-



Таблица 1. Базальные уровни гормонов у пациента в возрасте 6,5 лет

Показатель	Результат		Референсные интервалы	
ТТГ, мМЕ/мл	0,987		0,51–4,82	
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	12,53		11,2–18,6	
ИФР-1, нг/мл	311,8		17–347	
ДГЭА-С, мкмоль/л	2,69		0,08–2,31	
Пролактин, мЕд/л	309,5		78–380	
Инсулин, мкЕ/мл	38,58		2,6–24,9	
	утро	вечер	утро	вечер
АКТГ, пг/мл	73,04 47,6	122,5 71,5	7,2–63,3	2,0–25,5
Кортизол в крови, нмоль/л	673,4 645,2	740,2 223,3	77,0–630,0	64,0–327,0
Кортизол в слюне, нмоль/л	14,56		0,5–9,65	
Св. кортизол в суточной моче, нмоль/л	1093,5		100,0–379,0	

**Примечание.** АКТГ — аденокортикотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т<sub>4</sub> — свободный тироксин; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 типа; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат.

кортицизма, нормальными показателями роста и не визуализируемой кортикотропиновой гипофиза на момент диагностики заболевания.

Пациент М., 6,5 лет, впервые обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — Центр) в возрасте 6 лет 6 месяцев с жалобами на избыточную массу тела, эпизоды повышения артериального давления (АД).

**Анамнез жизни:** мальчик от 2-ой нормально протекавшей беременности, срочных родов. Ранний постнатальный период — без особенностей. Ребенок от высоких родителей (целевой рост 192,5±10,0 см, SDS целевого роста +2,2), наследственность по материнской линии отягощена по сахарному диабету 2-ого типа — у бабушки.

**Анамнез заболевания:** с 4,5 лет у ребенка отмечалась избыточная прибавка массы тела, по месту жительства диагностировано экзогенно-конституциональное ожирение 2-ой степени, даны рекомендации по питанию. В течение последующих полутора лет у мальчика наблюдался прогрессирующий набор массы тела (около 1–2 кг в месяц), за 17 месяцев прибавка массы тела в общей сложности превысила 20 кг.

Ребенок впервые стационарно обследован по месту жительства в возрасте 6 лет 4 месяцев: рост 121,5 см, SDS роста +1,09; масса тела 49 кг, SDS индекса массы тела (ИМТ) +5,12; гликированный гемоглобин 6,0%. «Костный возраст» опережал хронологический на 6 месяцев. По данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) отмечались повышения АД до 145/80 мм рт.ст. При проведении МРТ головного мозга заподозрена микроаденома гипофиза, в связи с чем

было рекомендовано обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Впервые обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 6 лет 6 месяцев. При поступлении состояние ребенка было относительно удовлетворительное, рост выше среднего (рост 123,8 см, SDS роста +1,10), отмечалось выраженное ожирение (масса тела 53,3 кг, SDS ИМТ +4,93) с равномерным распределением подкожножировой клетчатки, наличием черного акантоза в области подмышечных впадин, локтевых суставов и складок шеи, отсутствием стрий. АД 140/80 мм рт.ст., пульс 100 в минуту. В связи с выраженной прибавкой массы тела, наличием микроаденомы гипофиза в анамнезе была заподозрена болезнь Иценко–Кушинга.

Базальные уровни гормонов представлены в таблице 1.

Обращали на себя внимание умеренно повышенные утренние уровни кортизола и АКТГ (взяты в разные дни), однократно выявленное нарушение циркадного ритма секреции АКТГ и кортизола. В связи с повышенным уровнем инсулина ребенку был проведен оральная глюкозотолерантный тест, выявивший инсулинорезистентность (индекс НОМА 3,86, индекс Caro 0,19) и нормогликемию.

Учитывая повышенные базальные уровни АКТГ и кортизола, нарушение циркадного ритма секреции этих гормонов, высокий уровень свободного кортизола в суточной моче, выраженное ожирение и наличие артериальной гипертензии, был заподозрен эндогенный гиперкортицизм, который предстояло подтвердить или опровергнуть.

При проведении малой дексаметазоновой пробы значимого подавления уровня кортизола и АКТГ получено

Таблица 2. Результаты проведения функциональных проб у пациента в возрасте 6,5 лет

Показатель	АКТГ, кровь, пг/мл	Кортизол, кровь, нмоль/л	Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/л
Базальные уровни	73,04 47,6	673,4 645,2	1093,5
Малая дексаметазоновая проба	11,45	430,1	40,0
Большая дексаметазоновая проба	25,7	84,8	31,2



**Рисунок 1.** Фенотипические особенности пациента в 6,5 лет: перераспределение подкожножировой клетчатки, наличие климактерического горбика, гиперпигментация кожных складок.

не было, что свидетельствовало в пользу синдрома Иценко – Кушинга (табл. 2).

Следующим этапом поиска с целью дифференциальной диагностики между центральным и периферическим гиперкортицизмом было проведение большой дексаметазоновой пробы (табл. 2). Результаты теста свидетельствовали о центральном генезе заболевания: наблюдалось значимое снижение уровня свободного кортизола в суточной моче и кортизола в крови.

При повторном проведении МРТ головного мозга убедительных данных за наличие аденомы гипофиза получено не было, однако при контрастном усилении отмечалось локальное снижение контрастирования в правой части гипофиза. Учитывая отсутствие четко визуализируемого образования в хиазмально-селлярной области, с целью возможного наличия АКТГ-эктопированного образования была проведена мультиспиральная компьютерная томография грудной и брюшной полости: новообразования не выявлены.

Таким образом, у ребенка, имеющего нормальные темпы роста, в результате комплексного лабораторно-инструментального обследования источник гиперкортицизма обнаружен не был. Возникла гипотеза о наличии резистентности к глюкокортикостероидам, в связи с чем взят образец крови для поиска мутаций в гене *NRC31*, кодирующем белок глюкокортикоидного рецептора. На время ожидания результатов генетического исследования мальчику была назначена антигипертензивная терапия, и он был выписан под наблюдение педиатра и детского эндокринолога.

Повторная госпитализация осуществлена через 4 месяца, к этому времени был готов молекулярно-генетиче-

ский анализ, однако патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределенной клинической значимости в гене *NRC31* обнаружено не было. При осмотре обращало на себя внимание изменение внешности ребенка, произошедшее с момента предыдущей госпитализации (рис. 1), появление перераспределения жировой клетчатки (избыточное ее отложение в области щек и возникновение климактерического горбика) при крайне незначительной прибавке массы тела (200 г за 4 месяца), наличие акне на лице, а главное — появление снижения темпов роста: за 4 месяца вырос на 0,8 см (рост 124,6 см), SDS скорости роста -2,3.

Учитывая отсутствие мутации в гене *NRC31*, снижение темпов роста, появление перераспределения жировой ткани, было принято решение о повторном проведении детального обследования по поводу гиперкортицизма.

Обнаружение повышенных концентраций кортизола и АКТГ в крови, кортизола в слюне, свободного кортизола в суточной моче, а также нарушения циркадного ритма секреции этих гормонов подтвердили наличие у ребенка гиперкортицизма (табл. 3).

С целью дифференциальной диагностики между функциональным и патологическим гиперкортицизмом повторно были проведены малая и большая дексаметазоновые пробы. По результатам малой дексаметазоновой пробы отсутствовало подавление уровней кортизола и АКТГ крови, свободного кортизола в суточной моче, что, безусловно, подтверждало наличие у ребенка патологического гиперкортицизма. Данные большой дексаметазоновой пробы подтвердили АКТГ-зависимый характер гиперкортицизма: отмечалось значимое

Таблица 3. Базальные уровни гормонов при повторном обследовании возрасте 6 лет 9 месяцев

Показатель	Результат		Референсные интервалы	
	утро	вечер	утро	вечер
АКТГ, пг/мл	51,1	63,3	7,2–63,3	2,0–25,5
Кортизол в крови, нмоль/л	412,4	479,4	77,0–630,0	64,0–327,0
Кортизол в слюне, нмоль/л),	10,8		0,5–9,65	
Св. кортизол в суточной моче, нмоль/л	1093,5		100,0–379,0	

Таблица 4. Результаты повторного проведения функциональных проб у пациента в возрасте 6 лет 9 месяцев

Показатель	АКТГ, кровь, пг/мл	Кортизол, кровь, нмоль/л	Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/л
Базальные уровни	51,1	412,4	1117,5
Малая дексаметазоновая проба	48,1	268,1	47,7
Большая дексаметазоновая проба	12,9	21,7	47,6

подавление уровней кортизола и АКТГ в крови, свободного кортизола — в суточной моче (табл. 4).

МРТ головного мозга, как и в предыдущий раз, выявила локальное снижение контрастирования в правой части аденогипофиза, однако убедительных данных за наличие аденомы гипофиза вновь получено не было, по сравнению с исследованием от 2020 г. существенной динамики не отмечалось (рис. 2).

Таким образом, учитывая значимое снижение темпов роста (SDS роста -2,3), появление фенотипических признаков, характерных для гиперкортицизма (перераспределение жировой клетчатки, появление акне), нарушение циркадного ритма секреции кортизола и АКТГ, несмотря на отсутствие явных признаков аденомы гипофиза, диагноз АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм не вызывал сомнений. Принято решение о проведении трансназального, транссфеноидального удаления

аденомы гипофиза с применением эндоскопического ассистирования справа.

К сожалению, оперативное вмешательство не увенчалось успехом: в послеоперационном периоде сохранялся гиперкортицизм (в 1-е сутки после операции: АКТГ — 87,57 пг/мл, кортизол — 1888 нмоль/л, 2-е: АКТГ — 113,1 пг/мл, кортизол — 1179 нмоль/л). Данные гистологического исследования послеоперационного материала гипофиза не подтвердили наличие аденомы, на дополнительных срезах с импрегнацией серебром обнаружены фрагменты аденогипофиза с сохраненной сетью ретикулиновых волокон.

Учитывая неэффективность проведенного нейрохирургического вмешательства, с целью уточнения локализации кортикотропиномы было принято решение о проведении селективного забора образцов крови из нижних каменистых синусов для исследования в них уровней АКТГ. Последовательно были выполнены селективные заборы крови из нижних каменистых синусов до и после стимуляции десмопрессином в дозе 4 мкг (через 3, 5 и 10 мин после стимуляции), результаты представлены в таблице 5.

Выявлен значительный (более 3) градиент концентрации АКТГ в левом синусе и периферической вене. Учитывая результаты селективного забора крови, однозначно подтверждающие наличие гиперпродукции АКТГ левой доли аденогипофиза, через 7 дней после первой операции было проведено повторное трансназальное, транссфеноидальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза с применением эндоскопического ассистирования.

Гистологическое исследование послеоперационного материала подтвердило наличие аденомы в удаленных тканях (рис. 3).

При гистохимическом исследовании срезов (импрегнация серебром) выявлена разрушенная сеть ретикулиновых волокон в опухоли и сохранная сеть — в ткани передней доли гипофиза. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено выраженное окрашивание цитоплазмы практически всех опухолевых клеток с антителами к АКТГ и САМ 5.2. Экспрессия Ki-67 не обнаружена.

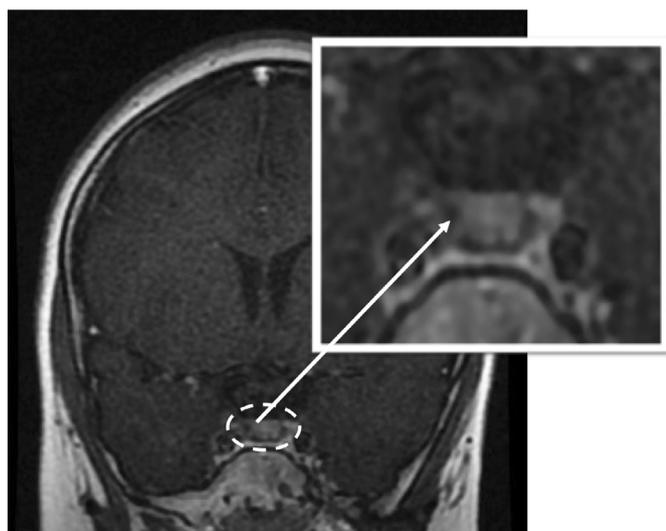


Рисунок 2. МРТ головного мозга в 6 лет 9 месяцев. Пунктирной линией выделен аденогипофиз, стрелкой указано локальное снижение контрастирования в правой части аденогипофиза, убедительных данных за наличие аденомы гипофиза нет.

Таблица 5. Результаты селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессинном

Время	Уровень АКТГ			Максимальный градиент между центром и периферической веной до и после стимуляции	Максимальный градиент между правым и левым синусами до и после стимуляции
	Правый синус	Периферическая вена	Левый синус		
-5 мин	191,7	125,4	1137	9,06	5,93
0 мин	139	116,4	725,6	6,23	5,2
+3 мин	154,4	130,2	1475	11,3	9,55
+5 мин	184,4	139,5	1813	12,9	9,83
+10 мин	206,9	154,5	1047	6,78	5,06
Уровень пролактина					
-5 мин	687,5	164,9	1454	8,81	2,11

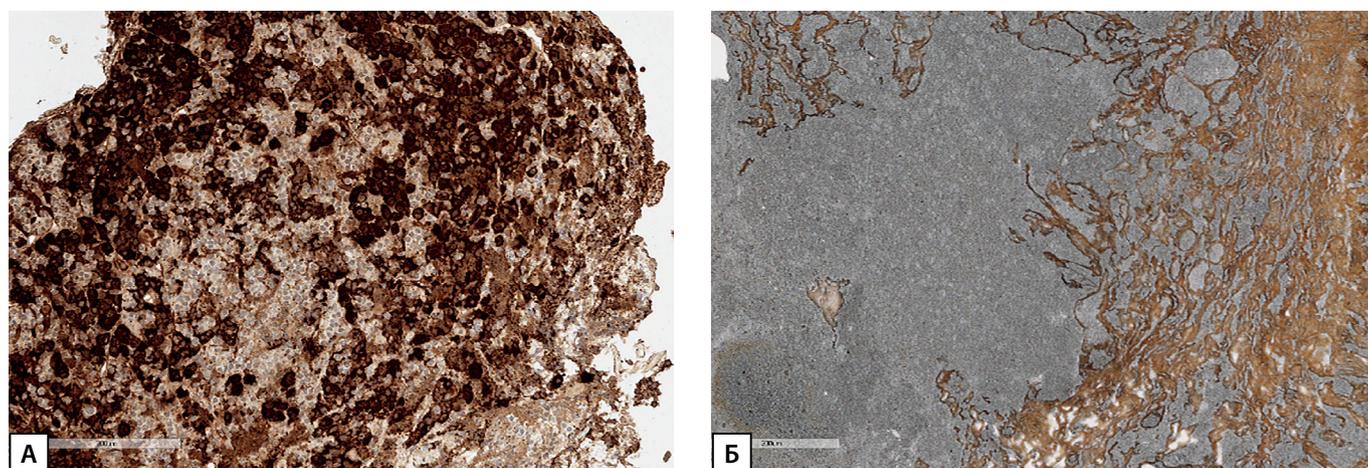


Рисунок 3. Гистологическое исследование удаленной аденомы гипофиза.

А — выраженное окрашивание цитоплазмы всех опухолевых клеток с антителами к АКТГ и САМ 5.2 (моноклональные антитела к цитокератинам САМ 5.2). Экспрессия Ki-67 не обнаружена. Б — разрушенная сеть ретикулиновых волокон в опухоли и сохранная сеть в ткани передней доли гипофиза (импрегнация серебром).

На следующие сутки после операции у мальчика наблюдалось снижение уровня АКТГ до 8,94 пг/мл, кортизола — до 13,52 нмоль/л. Таким образом, в результате повторного нейрохирургического вмешательства цель была достигнута: удален источник гиперкортицизма, кроме того, развился вторичный гипотиреоз: концентрация св.Т<sub>4</sub> — 9,5 пмоль/л. Ребенок был выписан домой на заместительной терапии препаратами гидрокортизона и левотироксина натрия, по результатам СМАД необходимости в продолжении антигипертензивной терапии не было.

При контрольной госпитализации через 6 мес в возрасте 7 лет 3 месяцев у ребенка наблюдалась нормализация темпов роста: рост 129,9 (SDS роста +1,3, SDS скорости роста +4,37) (рис. 4).

Обращали на себя внимание выраженное снижение массы тела (минус 5,3 кг за 6 мес, Δ SDS ИМТ -0,83), равномерное распределение подкожножировой клетчатки, исчезновение климактерического горбика, акне на лице, а также выраженное снижение интенсивности акантоза (рис. 5).

Утренние уровни АКТГ и кортизола составили 15,35 пг/мл и 5,64 нмоль/л соответственно. Мальчик был декомпенсирован по вторичному гипотиреозу (св.Т<sub>4</sub> — 10,71 пмоль/л (11,2–18,6)), в связи с чем терапия левотироксином натрия была скорректирована. Данных за нарушение углеводного обмена получено не было (ISI Matsuda — 5,25; Сагo — 0,33; НОМА — 2,18). У ребенка отмечались высокие цифры АД (максимальное САД — 141 мм рт. ст.), по всей видимости, связанные с избыточным весом, однако выявленная лабильная артериальная гипертензия не требовала постоянной антигипертензивной терапии, кардиологом даны рекомендации по контролю АД и дальнейшему снижению веса.

Таким образом, можно говорить об успешном лечении пациента, однако не исключен риск возможных отдаленных осложнений, таких как дефицит соматотропного гормона, гипогонадотропный гипогонадизм, в связи с чем ребенок нуждается в длительном динамическом наблюдении детским эндокринологом.

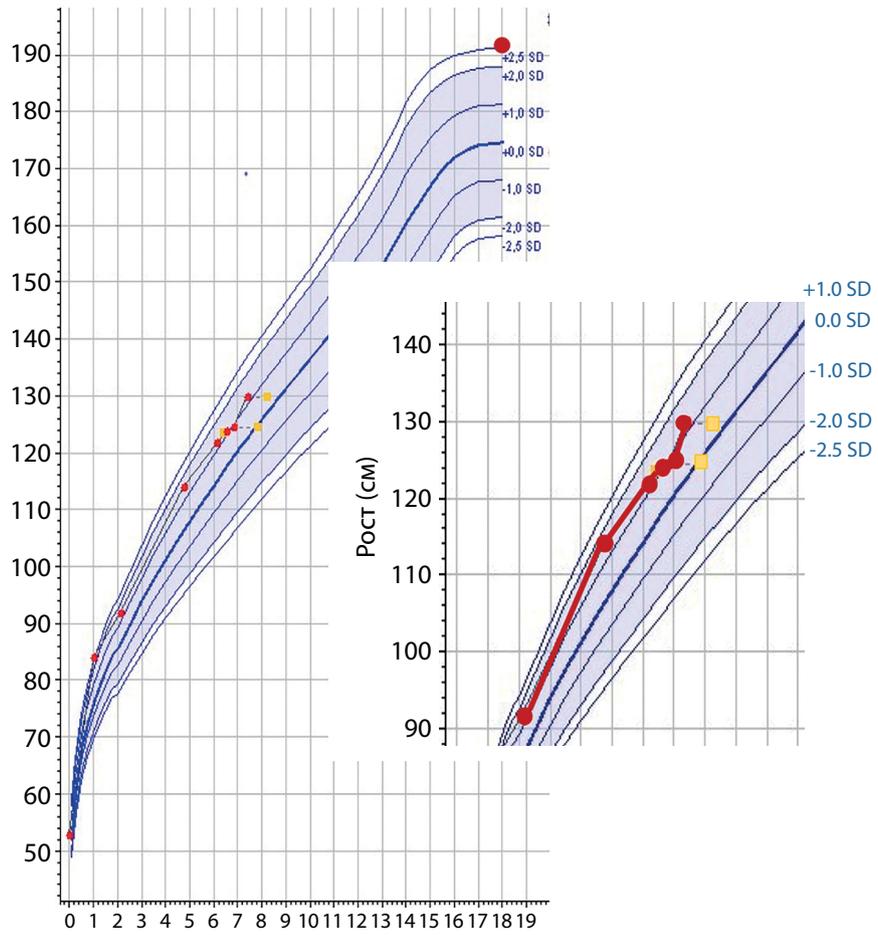


Рисунок 4. Кривая роста через 6 месяцев после хирургического лечения: восстановление темпов роста. Желтые квадратики — костный возраст.



Рисунок 5. Пациент при динамическом обследовании: отсутствие перераспределения жировой клетчатки, отсутствие акне и климактерического горбика, выраженное снижение интенсивности акантоза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Иценко–Кушинга является наиболее частой причиной эндогенного гиперкортицизма у детей в возрасте старше 7 лет, доля которого составляет 75–80%. Как правило, болезнь Иценко–Кушинга возникает в предпубертальном или пубертальном возрасте, средний возраст дебюта заболевания находится в возрастном диапазоне 12,0–14,8 лет [9]. Для детей младше 7 лет наиболее частыми причинами гиперкортицизма являются заболевания надпочечников (аденома, аденокарцинома, двусторонняя гиперплазия надпочечников, макронодулярная гиперплазия надпочечников, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева).

Жалобы у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга весьма разнообразны и могут затрагивать практически все органы и системы. При синдроме Кушинга отмечается перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, характерно ее отложение на животе и груди, в височных ямках и щеках («лунообразное лицо»), формирование жировых подушек над ключицами и в области VII шейного позвонка — образование «климактерического горбика» [7, 8].

Задержка роста — один из наиболее значимых и ранних признаков синдрома Иценко–Кушинга в детском возрасте, в большинстве случаев она предшествует появлению других симптомов заболевания. Избыток глюкокортикоидов подавляет рост посредством нескольких механизмов:

1. увеличение секреции соматостатина гипоталамусом и снижение продукции соматотропного гормона;
2. уменьшение экспрессии рецепторов к соматотропину и выработки инсулиноподобного фактора роста 1;
3. прямое действие на эпифизарные зоны роста (ингибирование пролиферации хондроцитов, синтеза коллагена и сульфатирования гликозаминогликанов хрящевой ткани) [7, 8].

Чем меньше возраст заболевшего ребенка и больше продолжительность заболевания до момента диагностики, тем больше выражена задержка роста. По данным Н.А. Стребковой и соавт., у детей с болезнью Иценко–Кушинга на момент диагностики заболевания SDS роста составлял от -0,7 до -4,2 (при костном возрасте не более 13 лет).

Нарушение роста традиционно считается ключевым клиническим признаком гиперкортицизма у детей. В серии исследований у 95% пациентов SDS роста был ниже 0 SD, однако только 37% из 52 детей с синдромом Кушинга на момент постановки диагноза имели выраженную (SDS роста  $\leq 2$ ) задержку роста [4].

Большинство образований гипофизарно-селлярной области у детей — микроаденомы диаметром до 5 мм. АКТГ-секретирующие макроаденомы в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых (2 и 15% случаев соответственно) [10].

Диагностика болезни Иценко–Кушинга базируется на характерной клинической картине заболевания, данных гормонального обследования и результатах МРТ головного мозга. Прежде всего необходимо доказать наличие гиперкортицизма. Ни один из существующих тестов не обладает 100% точностью, у каждого есть свои ограничения, и в большинстве случаев необходимо про-

ведение нескольких исследований для постановки диагноза [10, 11].

Наиболее удобным методом диагностики эндогенного гиперкортицизма является определение кортизола в слюне, собранной в 23<sup>00</sup>. Сбор слюны может выполняться самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях, методика минимизирует вероятность стресса. Слюна содержит свободный кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизолсвязывающего глобулина и количества слюны, что дает преимущество перед определением свободного кортизола в суточной моче, когда потеря части мочи влияет на результат [12, 13].

Крайне информативным является определение суточного ритма кортизола и АКТГ крови. В норме суточный ритм секреции кортизола определяется гормональной активностью кортикотрофов гипофиза. Их секреторная активность начинает увеличиваться во второй половине ночи, достигает максимума в ранние утренние часы, затем постепенно снижается в течение первой половины дня. В норме вечерний уровень кортизола должен быть ниже утренних показателей на 50% и более. В нашем клиническом случае, учитывая данные анамнеза, объективного осмотра и заподозренный диагноз, с целью минимизации инвазивных исследований (забор крови) у ребенка было принято решение об однодневном сборе суточного ритма кортизола и АКТГ, а также ночной слюны на кортизол. К сожалению, в связи с технической ошибкой с первого раза не удалось собрать мочу на суточную экскрецию кортизола, поэтому повторные базальные исследования были выполнены через 7 дней после завершения большой дексаметазоновой пробы.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике болезни Иценко–Кушинга, «оправдано проведение как минимум 2-х тестов 1-й линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона, произведенного накануне в 23:00). При discordантном результате 2-х первых тестов показано проведение дополнительных исследований (свободный кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером)» [12]. Однако, поскольку ни один из этих тестов не обладает 100% диагностической точностью, в педиатрической практике принято использовать несколько диагностических тестов с целью подтверждения диагноза [13].

Дексаметазон является высокоактивным глюкокортикоидом, способным в небольшой концентрации подавлять секрецию АКТГ гипофизом. При подозрении на синдром Иценко–Кушинга для дифференциальной диагностики между функциональным и патологическим гиперкортицизмом проводятся супрессивные тесты с дексаметазоном. Для данной цели обычно используется ночной тест с 1 мг дексаметазона (1 мг в 23:00), однако в педиатрической практике за счет отсутствия исследований на больших группах детей наравне с ночным тестом используется малая дексаметазоновая проба. Помимо этого, малая дексаметазоновая проба (пациент суммарно получает 4 мг дексаметазона: по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) обладает большей чувствительностью в сравнении с ночным тестом [13].

Следующим шагом в дифференциальной диагностике между болезнью Иценко–Кушинга и другими формами гиперкортицизма является большая дексаметазоновая проба (пациент получает суммарно 16 мг дексаметазона: по 2 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) [12, 13].

Золотым стандартом диагностики, особенно при подозрении на АКТГ-зависимый гиперкортицизм, является МРТ головного мозга [14]. Оптимальная толщина среза должна составлять 2–3 мм. Т2взвешенные изображения позволяют визуализировать кистозные компоненты после введения контраста, однако эффективность данного метода у детей составляет лишь 50% [14].

Когда результат МРТ головного мозга не подтверждает наличие опухоли, рекомендовано проведение одномоментного двустороннего селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции аналогом кортиколиберина. Среди всех возможных методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма селективный забор крови из нижних каменных синусов считается наиболее точным. Он позволяет дифференцировать болезнь Иценко–Кушинга от АКТГ-эктопии. В начале 1990-х Е.Н. Oldfield и соавт. предложили использовать кортиколиберин для повышения чувствительности и специфичности метода [15, 16]. Для определения положения катетера было предложено, наряду с АКТГ, исследовать содержание других тропных гормонов [17–20]. Учитывая, что концентрации ТТГ, соматотропного гормона могут подавляться у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга, а также типичное расположение нормальных лактотрофов в гипофизе, редко вовлеченных в патологический рост аденомы, пролактин является основным маркером успешной катетеризации нижних каменных синусов [18–22]. Учитывая импульсный характер секреции АКТГ, несколько образцов крови берутся одновременно из обоих синусов и из периферической вены, затем вводится кортиколиберин (1 мкг/кг массы тела), и несколько образцов крови забираются на фоне стимуляции. Многочисленные исследования показали, что градиент  $\geq 2$  между центром и периферией до стимуляции надежно свидетельствует о болезни Иценко–Кушинга [15]. После стимуляции кортиколиберинем градиент АКТГ центр/периферия  $\geq 3$  еще более точно подтверждает диагноз — болезнь Иценко–Кушинга. У большинства пациентов с синдромом АКТГ-эктопии градиент между центром и периферией выявить не удается или этот градиент меньше 2-х как исходно, так и после стимуляции [15, 16, 23, 24].

Учитывая неагрессивное течение заболевания (что нехарактерно для АКТГ-эктопии), наличие зоны локально сниженного контрастирования по данным МРТ головного мозга, ранний возраст ребенка, риски при проведении селективного забора, у этого ребенка консилиумом врачей было вынесено решение, что «диагноз — болезнь Иценко–Кушинга не вызывает сомнений, показаний к проведению селективного забора нет». И мальчик был прооперирован. К сожалению, как было изложено выше, эффекта от оперативного лечения не было. При проведении повторного консилиума с учетом персистенции АКТГ-зависимого гиперкортицизма, отсутствия

данных за аденому гипофиза по данным морфологического исследования, а также отсутствия четких данных за аденому гипофиза по предоперационному МРТ, было принято решение о проведении селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессинем для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения.

Всем пациентам с установленным диагнозом «болезнь Иценко–Кушинга» должно быть проведено нейрохирургическое лечение (эндоскопическая трансназальная аденомэктомия), позволяющее достичь ремиссии в 65–90% случаев [10, 25, 26]. Вероятность ремиссии выше у пациентов с микроаденомой гипофиза и во многом зависит от опыта нейрохирурга и возможности полностью удалить ткань опухоли. Существует взаимосвязь между количеством операций в год и процентом ремиссии у пациентов с БИК в отдельных специализированных центрах [10, 25, 26]. В случае неэффективности первой операции или рецидива заболевания возможно проведение повторного нейрохирургического вмешательства. Иногда уровень кортизола снижается постепенно, что обусловлено возникшей автономией работы надпочечников [10, 25, 26].

Анализируя данный клинический случай, можно констатировать тот факт, что проведение селективного забора перед первой операцией не изменило бы подход или кратность хирургических вмешательств у ребенка, так как первоначальная нейрохирургическая тактика была бы в любом случае нацелена на удаление доли гипофиза, где отмечалось снижение локального контрастирования, а сам селективный забор не помог уточнить точной локализации аденомы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует возможность появления болезни Иценко–Кушинга в столь юном возрасте, а также сложности ее диагностики, обусловленные нетипичным для данного заболевания ранним началом; нетипичной клинической картиной болезни Иценко–Кушинга: отсутствие задержки роста, нормальная скорость роста, стерые фенотипические проявления, наличие невизуализируемой кортикотропиномы. Данные особенности, вероятно, объясняются диагностикой заболевания в самом его дебюте.

## 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 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.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Acharya R, Kabadi UM. Case of diabetic ketoacidosis as an initial presentation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Reports*. 2017;2017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0123>
- Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):793-803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.08.002>
- Янар Э.А., Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. Молекулярно-генетические основы болезни Иценко–Кушинга у детей и перспективы таргетной терапии // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 39-49. [Yanar EA, Makazan NV, Orlova EM, Kareva MA. Genetic basis of Cushing's disease in children and targeted therapeutic future perspectives. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):39-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12676>
- Nayak S, Dabadghao P, Dixit P, et al. Cushing's disease in children: a review. *Neurol India*. 2020;68(Supplement):S52-S65. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.287677>
- Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):125-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.010>
- Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):R35-R45. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0013>
- Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1048>
- Солнцева А.В. *Гиперкортицизм у детей. Учебно-методическое пособие*. — Минск: БГМУ; 2020. С. 19. [Solntseva AV. *Giperkortitsizm u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie*. — Minsk: BGMU; 2020. P. 19. (In Russ.)].
- Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(4):167-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.03.005>
- Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, et al. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol*. 2017;70(4):350-359. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203933>
- Дедов И.И., Петеркова В.А. *Руководство по детской эндокринологии*. — М.: УНИВЕРСУМ ПАБЛИШИИНГ; 2006. С. 117-131. [Dedov II, Peterkova VA. *Rukovodstvo po detskoj endokrinologii*. Moscow: UNIVERSUM PABLISHING; 2006. P. 117-131. (In Russ.)].
- Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы Эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 55-77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
- Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, et al. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):817-835. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09626-4>
- Ситкин И.И., Малыгина А.А., Белая Ж.Е., и др. Значение селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №2. — С. 89-95. [Sitkin II, Malygina AA, Belaya ZE, et al. Inferior petrosal sinus sampling in differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):89-95. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9752>
- Стребкова Н.А., Удалова Н.В. Болезнь Иценко–Кушинга у детей и подростков // *Фарматека*. — 2009. — №3. — С. 48-52. [Strebkova NA, Udalova NV. *Bolezni' Itsenko-Kushinga u detei i podrostkov. Farmateka*. 2009;3:48-52. (In Russ.)].
- Chen S, Chen K, Lu L, et al. The effects of sampling lateralization on bilateral inferior petrosal sinus sampling and desmopressin stimulation test for pediatric Cushing's disease. *Endocrine*. 2019;63(3):582-591. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1779-x>
- Juul KV, Bichet DG, Nørgaard JP. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine*. 2011;40(1):67-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9492-z>
- Juul KV, Erichsen L, Robertson GL. Temporal delays and individual variation in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(3):F268-278. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00502.2012>
- Allolio B, Gunther RW, Benker G, et al. A multihormonal response to corticotrophin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1990;71(5):1195-1201. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-5-1195>
- McNally PG, Bolia A, Absalom SR, et al. Preliminary observations using endocrine markers of pituitary venous dilution during bilateral simultaneous inferior petrosal sinus catheterization in Cushing's syndrome: is combined CRF and TRH stimulation of value? *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1993;39(6):681-686. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02427.x>
- Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89(12):6005-6009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1378>
- Mulligan GB, Eray E, Faiman C, et al. Reduction of false negative results in inferior petrosal sinus sampling with simultaneous prolactin and corticotrophin measurement. *Endocrinol Pract*. 2011;17(1):33-40. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10067.OR>
- Heaney AP, Melmed S. Molecular targets in pituitary tumors. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):285-295. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1320>
- Sharma ST, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011;96(12):3687-3694. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2149>
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы Эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №4. — С. 3-10. [Belaia ZE, Rozhinskaja LI, Mel'nichenko GA, et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):3-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135943-10>
- Ситкин И.И., Малыгина А.А., Белая Ж.Е., и др. Значение селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №2. — С. 89-95. [Sitkin II, Malygina AA, Belaya ZE, et al. Inferior petrosal sinus sampling in differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):89-95. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9752>

Рукопись получена: 15.04.2022. Одобрена к публикации: 14.05.2022. Опубликовано online: 30.08.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Тюльпаков Михаил Анатольевич [Mikhail A. Tulpakov, Research Officer]; 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [117036, ul. Dm. Ulyanova, 11]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-8769>; SPIN-код: 5008-1202; e-mail: [tulpakov.mikhail@endocrincentr.ru](mailto:tulpakov.mikhail@endocrincentr.ru)

**Безлепкина Ольга Борисовна**, профессор, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, professor, Doctor of Medicine];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: [olga.bezlepkina@endocrincentr.ru](mailto:olga.bezlepkina@endocrincentr.ru)

**Нагаева Елена Витальевна**, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, Doctor of Medicine];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; SPIN-код: 4878-7810 e-mail: [nagaeva.elena@endocrincentr.ru](mailto:nagaeva.elena@endocrincentr.ru)

**Азизян Вилен Неронович**, к.м.н. [Vilen N. Azizian, neurosurgeon, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>;  
SPIN-код: 7666-5950; e-mail: [azizyan.vilen@endocrincentr.ru](mailto:azizyan.vilen@endocrincentr.ru)

**Лапшина Анастасия Михайловна**, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, forensic pathologist, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 7666-5950; e-mail: [anastasya.lapshina@endocrincentr.ru](mailto:anastasya.lapshina@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Тюльпаков М.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Азизян В.Н., Лапшина А.М. Болезнь Иценко–Кушинга у ребенка с нетипичным дебютом болезни Клинический случай с кратким обзором литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 92-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13102>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Tiulpakov MA, Bezlepkina OB, Nagaeva EV, Azizian VN, Lapshina AM. A clinical Case and brief literature review of Icenko-Cushing's Disease in a pediatric patient with atypical onset of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):92-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13102>

## МИОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ АЭРОБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ



© Ю.В. Касьянова\*, О.В. Васюкова, П.Л. Окорочков, З.Т. Зураева, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Миокины синтезируются миоцитами и высвобождаются в кровоток в ответ на сокращение мышечных волокон. Они оказывают положительное влияние на углеводный и липидный обмен, рост мышечной массы, остеогенез, повышают чувствительность тканей к инсулину, противодействуют воспалению жировой ткани. Изучение их секреции в ответ на физическую нагрузку (ФН) может помочь персонализировать терапию ожирения.

**ЦЕЛЬ.** Изучить особенности секреции миокинов у детей с конституционально-экзогенным ожирением при физической нагрузке разной продолжительности и интенсивности и оценить их взаимосвязь с параметрами композиционного состава тела.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 26 детей (10 мальчиков и 16 девочек) 15 [13; 16] лет, SDS ИМТ: +2,91 [2,24; 3,29], с половым развитием по Таннеру 4–5. Случайным распределением сформированы две группы по 13 человек. I группа выполняла ФН (ходьбу на беговой дорожке под контролем уровня частоты сердечных сокращений) разной продолжительности: 30 и 60 мин при одинаковой интенсивности (менее 3 метаболических эквивалентов (МЕТ)). II группа — ФН разной интенсивности: низкую — менее 3 МЕТ и умеренную — 3–6 МЕТ при одинаковой продолжительности 45 мин. Для определения уровня миокинов использованы коммерческие наборы для иммуноферментного анализа. Оценка композиционного состава тела проводилась методом биоимпедансного анализа (анализатор In Body 770, Южная Корея) утром, натощак. Статистическая обработка проводилась с применением STATISTICA v.12.0 (StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3), соответствующих 25 и 75 перцентилем. Критический уровень значимости (p) принимали равным <0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** ФН умеренной интенсивности приводит к максимальному повышению уровня миокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6) на 215,7% и декорина на 34,3%, снижению уровня ирисина на 16,5%. Часовая тренировка низкой интенсивности приводит к умеренному повышению уровня ИЛ-6 на 80,5%, снижению уровня ирисина на 31,1%. Миостатин одинаково повышается как после 60-минутной ФН, так и после ФН умеренной интенсивности на 30,9 и 31,8% соответственно. Короткая низкоинтенсивная ФН (продолжительностью 30 мин) не сопровождается значимым повышением экспрессии миокинов. Отмечена взаимосвязь между количеством мышечной ( $r=0,65$ ), тощей ( $r=0,62$ ), безжировой массы ( $r=0,64$ ) и уровнем декорина после ФН. Статистически значимой взаимосвязи между параметрами композиционного состава тела и уровнями ИЛ-6, миостатина, ирисина не выявлено. Гендерных различий как в базальной, так и в стимулированной секреции миокинов не выявлено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ФН умеренной интенсивности и 60-минутная ФН низкой интенсивности наиболее эффективны для детей с ожирением. 30-минутная ФН низкой интенсивности недостаточна для повышения секреции миокинов скелетной мускулатурой.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миокины; ожирение; дети; интерлейкин-6; миостатин; декорин; ирисин.

## MYOKINES IN OBESE ADOLESCENTS WITH AEROBIC EXERCISE

© Yulia V. Kasyanova\*, Olga V. Vasyukova, Pavel L. Okorokov, Zamira T. Zuraeva, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Myokines are synthesized by myocytes and released into the bloodstream in response to muscle fiber contraction. They have a positive effect on carbohydrate and lipid metabolism, muscle mass growth, osteogenesis, increase tissue sensitivity to insulin, counteract inflammation of adipose tissue. The study of their secretion in response to physical activity (FA) can help to personalize the therapy of obesity.

**AIM:** to study the features of the secretion of myokines in children with constitutionally exogenous obesity during physical activity of different duration and intensity and to evaluate their relationship with the parameters of the body composition.

**MATERIALS AND METHODS:** 26 children (10 boys and 16 girls) were included in the study 15 [13; 16] years old, SDS BMI: +2.91 [2.24; 3.29], with sexual development according to Tanner 4–5. Two groups of 13 people were formed by random distribution. Group I performed FA (walking on a treadmill under the control of heart rate) of different duration: 30 and 60 minutes at the same intensity (less than 3 metabolic equivalents (MET)). Group II — FA of different intensity: low — less than 3 METH and moderate — 3–6 METH with the same duration of 45 minutes. Commercial kits for enzyme immunoassay were used to determine the level of myokines. The assessment of the compositional composition of the body was carried out by bioimpedance analysis (analyzer In Body 770, South Korea) in the morning, on an empty stomach. Statistical processing was

carried out using STATISTICA v.12.0 (StatSoftInc., USA). The results are presented in the form of median (Me) and quartiles (Q1; Q3) corresponding to 25 and 75 percentiles. The critical significance level ( $p$ ) was assumed to be  $<0.05$ .

**RESULTS:** moderate intensity FA leads to a maximum increase in the level of myokines: interleukin-6 (IL-6) by 215.7% and decorin by 34.3%, a decrease in the level of irisin by 16.5%. An hour-long low-intensity workout leads to a moderate increase in the level of IL-6 by 80.5%, to a decrease in the level of irisin by 31.1%. Myostatin increases equally both after 60-minute FA and after moderate intensity FA by 30.9% and 31.8%, respectively. Short low-intensity FA (lasting 30 minutes) it is not accompanied by a significant increase in the expression of myokines. The relationship between the amount of muscle ( $r=0.65$ ), lean ( $r=0.62$ ), fat-free mass ( $r=0.64$ ) and the level of decorin after FA was noted. There was no statistically significant relationship between the parameters of the body composition and the levels of IL-6, myostatin, and irisin. There were no gender differences in both basal and stimulated myokine secretion.

**CONCLUSION:** Moderate intensity FA and low intensity 60-minute FA are most effective for obese children. A 30-minute low-intensity FN is insufficient to increase the secretion of myokines by skeletal muscles.

**KEYWORDS:** myokines; obesity; children; interleukin-6; myostatin; decorin; irisin.

## ОБОСНОВАНИЕ

Исследования последних лет показали, что сокращающиеся скелетные мышцы могут секретировать и высвобождать в системный кровоток молекулы, названные миокинами. К ним относятся интерлейкин-6 (ИЛ-6), ирисин, миостатин, декорин, интерлейкин-15 (ИЛ-15), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), b-аминоизомаляная кислота, фактор роста фибробластов-21 (FGF-21) и другие. Помимо мышечной ткани, часть из них может синтезироваться другими органами и тканями, например, FGF-21 — печенью; ирисин, ИЛ-15, миостатин — жировой тканью; в связи с чем они классифицируются как гепатокины и адипомиокины. Однако их общей особенностью является повышение секреции в ответ на физические упражнения.

Под влиянием физической нагрузки происходят сложные биохимические реакции в мышечных волокнах на клеточном и молекулярном уровне (изменяется активность ферментов, способность к окислению различных энергетических субстратов), а также изменения физиологических показателей организма (увеличение сердечного выброса и легочной вентиляции). Метаболические сдвиги в мышечной ткани при активной физической деятельности связаны с повышенным усвоением глюкозы и жирных кислот — главных источников энергии. Ввиду ограниченного содержания в мышечной ткани, их основными поставщиками становятся печень, в которой активируется распад гликогена, и жировая ткань, в которой повышается синтез жирных кислот. Реализация данных физиологических эффектов при физической нагрузке (ФН) связана с повышением чувствительности к инсулину в мышечных клетках и снижением в гепатоцитах и адипоцитах. Ключевым звеном, ответственным за развитие противоположных метаболических сдвигов, является ИЛ-6.

**ИЛ-6** — один из первых цитокинов, классифицированных как миокин [1]. Его основная биологическая роль во время ФН заключается в обеспечении сокращающихся мышц энергетическим субстратом, главным образом глюкозой. Он стимулирует повышение гликогенолиза в печени, увеличивает экспрессию транспортера глюкозы 4 типа (GLUD-4) и поглощение глюкозы в миоцитах, повышает их чувствительность к инсулину. Вместе с тем в адипоцитах ИЛ-6 стимулирует липолиз и окисление свободных жирных кислот, которые также используются миоцитами как источник энергии. Помимо этого, он тормозит инсулинопосредованное поглощение глюкозы адипоцитами и гликогенолиз в печени.

**Ирисин** — адипомиокин, секретирующийся клетками как в мышечной, так и в жировой ткани. Ирисин положительно влияет на углеводный и липидный обмен, повышая толерантность к глюкозе и снижая инсулинорезистентность, стимулируя липолиз и ингибируя липогенез [2]. Помимо этого, оказывает противовоспалительное действие в адипоцитах, макрофагах, гепатоцитах, способствует повышению минеральной плотности костной ткани [3].

**Миостатин** относится к семейству трансформирующего фактора роста  $\beta$ , является мощным ингибитором гипертрофии мышечной ткани, участвует в дифференцировке и пролиферации миосателлитов, синтезе белка, процессе адаптации мышц к физическим нагрузкам [4]. Помимо этого, он способствует резорбции костной ткани, адипогенезу, формированию инсулинорезистентности. **Декорин** является его прямым антагонистом, способствуя гипертрофии скелетных мышц путем связывания миостатина и регулируя рост мышц при физической нагрузке.

Не вызывает сомнений, что физические упражнения оказывают благоприятное влияние на улучшение метаболических нарушений и являются неотъемлемой частью стратегии в борьбе с ожирением, в профилактике хронических неинфекционных заболеваний. Изучение миокинов расширяет понимание того, как мышцы взаимодействуют с другими органами и тканями, такими как жировая и костная ткань, печень, поджелудочная железа, головной мозг, а величина высвобождения миокинов в кровь в ответ на мышечные сокращения может помочь объяснить преимущества ФН для организма. Однако влияние интенсивности и продолжительности нагрузки, а также вида физических упражнений на изменение секреции миокинов остается малоизученным. Также неизвестны особенности влияния композиционного состава тела на экспрессию миокинов при ожирении в условиях малоподвижного образа жизни. И наконец, исследования миокинов у детей с ожирением единичны и противоречивы.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности секреции миокинов у детей с конституционально-экзогенным ожирением при физической нагрузке разной продолжительности и интенсивности, оценить их взаимосвязь с параметрами композиционного состава тела.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное контролируемое исследование.

### Критерии соответствия

В исследование включены 26 пациентов (10 мальчиков и 16 девочек) от 12 до 17,9 года с конституционально-экзогенным ожирением, SDS ИМТ  $\geq +2,0$  (SDS — от англ. standart deviation score — коэффициент стандартного отклонения; ИМТ — индекс массы тела), с пубертатным половым развитием (стадия 4–5 по Таннеру).

Критериями исключения из исследования были пациенты, получавшие медикаментозную терапию ожирения на момент обследования, с другими формами ожирения (гипоталамическое, синдромальное и др.) и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ортопедическая патология, заболевание легочной системы, некомпенсированная артериальная гипертензия, психические расстройства).

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ в детском отделении тиреологической, репродуктивной и соматического развития.

*Время исследования.* Включение пациентов в исследование проведено за 2021 г. Образцы сывороток исследовались одномоментно после сбора всего биологического материала.

### Описание медицинского вмешательства

Антропометрические измерения включали: измерение роста, веса, расчет ИМТ. ИМТ оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Оценка полового развития проводилась по классификации Таннера. Всем пациентам выполнена оценка композиционного состава тела. Исследование уровней миокинов в сыворотке крови проводилось утром натощак (в покое) и после физической нагрузки.

### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* определены сывороточные уровни миокинов — миостатина, декорина, ирисина, ИЛ-6 в покое и после физической нагрузки разной продолжительности и интенсивности.

*Дополнительные исходы исследования:* определены и изучены особенности композиционного состава тела — процентное содержание жировой ткани, тощей массы, скелетно-мышечной ткани.

### Анализ в подгруппах

Случайным распределением сформированы две группы. Пациенты 1-й группы (13 человек) выполняли ФН (ходьбу на беговой дорожке под контролем уровня частоты сердечных сокращений) разной продолжительности: 30 и 60 мин при одинаковой интенсивности (менее 3 метаболических эквивалентов (MET)). У пациентов 2-й группы (13 человек) ФН имела разную интенсивность: низкую — менее 3 MET и умеренную — 3–6 MET при одинаковой продолжительности в течение 45 мин.

### Методы регистрации исходов

Значение SDS ИМТ  $\geq 2,0$  считали критерием ожирения (согласно рекомендациям ВОЗ и национальным рекомендациям).

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Концентрация миокинов в сыворотке крови определялась наборами для иммуноферментного анализа: ирисин — Biovendor, ИЛ-6 — Bender Medsystems, декорин — Aviscera Bioscience, миостатин — ELISA kit Immundiagnostik AG. Степень повышения миокинов представлена в виде доли в процентах от исходных значений (полученных в покое), вычислена по формуле:

$$\% = (B-A)/A \times 100 \quad (A = \text{исходное значение}, B = \text{конечное значение}).$$

Оценка композиционного состава тела проводилась методом биоимпедансного анализа (анализатор In Body 770, Южная Корея) утром, натощак. Определялось содержание жировой массы (%), безжировой и тощей массы (кг), мышечной массы (кг).

Нагрузочную калориметрию проводили с помощью метаболога Quark RMR (Италия), подключенного к велоэргометру (Lode, Германия). Исследование проводилось спустя 2 ч после еды. Использовался стандартизированный протокол ФН с постоянным ступенчатым повышением мощности под контролем частоты сердечных сокращений с помощью нагрудного пульсометра Polar (Финляндия). Расчет максимального уровня потребления кислорода ( $VO_{2max}$ ) не проводился.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здоровья (ВОЗ), для выражения степени интенсивности физической активности использовался метаболический эквивалент (MET). MET — это отношение уровня метаболизма человека во время физической активности к уровню его метаболизма в состоянии покоя. Один MET — это количество энергии, затрачиваемое человеком в состоянии покоя и эквивалентное сжиганию 1 ккал/кг/ч или потребляемому организмом количеству кислорода в состоянии покоя, равное 3,5 мл  $O_2$  на 1 кг массы тела в минуту. По сравнению с состоянием покоя человек при умеренной физической активности сжигает в 3–6 раз больше калорий (3–6 MET), а при высокой — более чем в 6 раз (>6 MET).

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен 12.02.2020 локальным Этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №2 от 12.02.2020 г.). Родители всех включенных пациентов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel 2016 (Microsoft, USA), программы Statistica (версии 12.0, StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3), соответствующих 25 и 75 перцентилем. Для оценки изменений уровня миокинов после ФН использовался

критерий Уилкоксона. Для оценки достоверности различий между изучаемыми подгруппами использовались критерий Манна–Уитни и дисперсионный анализ Краскела–Уоллеса. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали  $\leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинико-антропометрическая характеристика обследованных пациентов

Обследовано 26 подростков, 10 мальчиков (38%) и 16 девочек (62%), 15 [13; 16] лет, с половым развитием по Таннеру 4–5.

Конституционально-экзогенное ожирение I степени было у 8 пациентов (31%), 7 из которых девочки, II степени — у 6 (23 %) и III степени — у 12 (46 %), в равных количествах у обоих полов. Таким образом, в исследуемой группе преобладали подростки с выраженным ожирением, SDS ИМТ: +2,91 [2,24; 3,29].

По данным биоимпедансометрии у всех обследованных пациентов содержание жировой ткани в организме составило 40 [36,5; 44,0]% (36,35 [30,7; 42,6] кг, избыток жировой ткани — 14,2 [8,9; 21,2] кг, масса скелетной мускулатуры, тощая и безжировая масса — 30,55 [26,9; 35,7] кг, 49,65 [45,1; 58,6] кг и 53,0 [48,0; 62,2] кг соответственно.

Анализируя гендерные различия, у мальчиков по сравнению с девочками показатели роста и веса были статистически значимо выше 177,2 [168,4; 185] см vs 167,5 [162,5; 170,3] см ( $p=0,019$ ) и 99,25 [93,0; 106,0] кг vs 88,3 [81,55; 96,0] кг ( $p=0,027$ ) соответственно, при сопоставимых показателях SDS ИМТ. Также у мальчиков отмечалось статистически значимо большее содержание в организме тощей массы — 59,1 [49,4; 62,3] vs 46,3 [43,65; 50,3] кг ( $p=0,0066$ ) и безжировой массы 62,75 [52,5; 52,5] vs 51,1 [47,3; 54,85] кг ( $p=0,013$ ) (табл. 1).

### Уровни миокинов в сыворотке крови

В покое у всех обследованных пациентов концентрация ИЛ-6 составила 0,215 [0,16; 0,33] пг/мл, миостатина 22,12 [20,08; 25,04] нг/мл, декорина 4066 [3751; 4484] нг/мл, ирисина 32,78 [22,27; 35,95] мкг/мл. При этом, несмотря на большее содержание тощей массы у мальчиков, гендерных различий в уровнях миокинов в покое выявлено не было (см. табл. 1).

### Динамика уровня миокинов в исследуемых группах

Перед проведением ФН пациенты были разделены на две группы. В каждую были включены по 13 пациентов (5 мальчиков, 8 девочек) в возрасте 14,6 [14; 15] и 14,5 [13; 16] года, с SDS ИМТ 2,8 [2,2; 3,2] и 2,9 [2,7; 3,3] соответственно. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стадии полового развития, антропометрическим параметрам, степени ожирения, выраженной в SDS ИМТ, уровню миокинов. Клинические характеристики представлены в таблице 2.

### Первая группа выполняла ФН легкой интенсивности (ЛИФН) при разной продолжительности, 30 и 60 мин.

30-минутная ФН значимо не влияла на изменение концентрации миокинов.

После 60 мин ФН уровень ИЛ-6 статистически значимо увеличился с 0,226 [0,162; 0,246] пг/мл до 0,408 [0,279; 0,447] пг/мл ( $p=0,005$ ) — на 80,5% по сравнению с базальным.

Было отмечено статически значимое повышение уровня миостатина после 60 мин ФН с 20,19 [18,65; 23,06] нг/мл до 26,62 [20,71; 28,48] нг/мл ( $p=0,0046$ ), на 31,8%.

При этом значимых изменений уровня декорина после обеих видов нагрузок выявлено не было, но была отмечена тенденция к повышению его уровня.

Ирисин после 60 мин ФН статистически значимо снизился с 33,32 [22,52; 36,35] мкг/мл до 23,0 [18,52; 28,61] мкг/мл ( $p=0,003$ ), на 31,1%.

Таблица 1. Гендерные различия исследуемых показателей.

	Мальчики	Девочки	P
Возраст, лет	13,5 [13,0; 15]	15 [14,0; 16]	0,225
Рост, см	177,2 [168,4; 185]	167,5 [162,5; 170,3]	<b>0,19</b>
Вес, кг	99,25 [93,0; 106,0]	88,3 [81,55; 96,0]	<b>0,027</b>
SDS ИМТ	3,1 [2,78; 3,45]	2,87 [2,22; 3,18]	0,16
% жировой ткани	38,6 [34,9; 42,7]	40,75 [38,2; 45,1]	0,28
Жировая ткань, кг	38,2 [33,2; 43,1]	34,7 [29,65; 41,5]	0,34
Тощая масса, кг	59,1 [49,4; 62,3]	46,3 [43,65; 50,3]	<b>0,0066</b>
Безжировая масса, кг	62,75 [52,5; 52,5]	51,1 [47,3; 54,85]	<b>0,013</b>
СММ, кг	35,3 [29,1; 37,3]	29,3 [26,7; 3,85]	0,092
ИЛ-6	0,215 [0,162; 0,391]	0,204 [0,102; 0,305]	0,3
Миостатин	22,02 [20,1; 24,36]	22,12 [19,98; 25,45]	0,81
Декорин	4043,0 [3441,5; 4499,2]	4103,7 [3804,5; 4476,4]	1,0
Ирисин	25,28 [19,97; 34,8]	34,06 [25,22; 36,15]	0,27

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом: Ме [Q1; Q3].

SDS — стандартное отклонение от среднего; СММ, кг — скелетная мышечная масса; ОО, ккал/сут — основной обмен; ИЛ-6 — интерлейкин -6.

Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых групп

	1-я группа	2-я группа	P
Количество пациентов, n	13	13	>0,05
Возраст, лет	14,6 [14; 15]	14,5 [13; 16]	>0,05
Пол м/ж	5/8	5/8	>0,05
Рост, см	168,6 [164; 176,2]	169 [164,1; 174,7]	>0,05
Вес, кг	90 [84,8; 100,7]	93 [88; 99]	>0,05
SDS ИМТ	2,8 [2,2; 3,2]	2,9 [2,7; 3,3]	>0,05
Стадия полового развития, Таннер	4–5	4–5	>0,05
% жировой ткани	39,2 [34,9; 44,0]	41,6 [38,4; 43,2]	>0,05
Жировая ткань, кг	36,2 [29,4; 41,8]	38,5 [32,6; 42,6]	>0,05
Тощая масса, кг	46,7 [43,5; 58,7]	50,3 [45,9; 53,3]	>0,05
Безжировая масса, кг	52,6 [48,0; 62,4]	52,3 [48,6; 56,9]	>0,05
СММ, кг	31,6 [26,5; 35,7]	30,1 [29,1; 34,9]	>0,05
Миостатин, нг/мл	20,19 [18,65; 23,06]	23,94 [21,53; 25,85]	>0,05
Декорин, пг/мл	3891 [3036; 4469]	4332 [4043; 4743]	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	0,226 [0,162; 0,246]	0,204 [0,12; 0,356]	>0,05
Ирисин, мкг/мл	33,32 [22,516; 36,348]	31,896 [22,27; 34,8]	>0,05

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом: Me [Q1;Q3].  
SDS — стандартное отклонение от среднего.

Таблица 3. Содержание миокинов сыворотки крови после физических нагрузок разной продолжительности

	Базально (1)	30 мин ФН (2)	60 мин ФН (3)	P≤1, 2	P≤1, 3
ИЛ-6, пг/мл	0,226 [0,162; 0,246]	0,327 [0,226; 0,403]	0,408 [0,279; 0,447]	0,06	<b>0,005</b>
Миостатин, нг/мл	20,19 [18,65; 23,06]	23,59 [22,31; 26,23]	26,62 [20,71; 28,48]	0,116	<b>0,005</b>
Декорин, пг/мл	3892 [3036; 4469]	4179 [3859; 4713]	4088 [3381; 4882]	0,075	0,096
Ирисин, мкг/мл	33,32 [22,52; 36,35]	25,1 [23,78; 32,24]	23,0 [18,52; 28,61]	0,116	<b>0,003</b>

Таким образом, 60-минутная продолжительность ФН сопровождалась более выраженным изменением уровня миокинов по сравнению с 30-минутной (табл. 3).

*Вторая группа выполняла ЛИФН (менее 3 МЕТ) и умеренной (3–6 МЕТ) интенсивности (УИФН) при одинаковой продолжительности 45 мин.*

Уровень ИЛ-6 статистически значимо увеличился как после ЛИФН, так и после УИФН при равной продолжительности 45 мин, с 0,204 [0,12; 0,356] пг/мл до 0,485 [0,268; 0,748] пг/мл ( $p=0,0077$ ) и 0,644 [0,282; 0,736] пг/мл ( $p=0,0044$ ), на 137,8 и 215,7% соответственно.

Концентрация миостатина статистически значимо возросла после обеих нагрузок с 23,94 [21,53; 25,85] нг/мл до 27,94 [24,85; 28,56] нг/мл ( $p=0,0088$ ) и 31,33 [24,67; 32,31] нг/мл ( $p=0,0028$ ), на 16,7 и 30,9% соответственно.

Также отмечено статистически значимое повышение уровня декорина с 3892 [3036; 4743] пг/мл до 5075 [4058; 5576] пг/мл ( $p=0,013$ ) и 5819 [4533; 5866] пг/мл ( $p=0,0088$ ), на 17,2 и 34,3% соответственно.

Была отмечена тенденция к снижению уровня ирисина после УИФН, статистически значимое снижение выявлено после ЛИФН с 32,1 [22,27; 34,8] мкг/мл до 26,8 [22,76; 28,3] мкг/мл ( $p=0,046$ ), на 16,5%.

Таким образом, увеличение интенсивности ФН приводило к более значимому увеличению концентрации ИЛ-6, миостатина и декорина (табл. 4).

*Сравнение исследуемых групп*

При сравнении изменений уровней миокинов между группами разной продолжительности и интенсивности ФН концентрация миостатина была статистически значимо выше во 2-й группе при УИФН, чем в 1-й при ФН длительностью 30 мин ( $p=0,0355$ ), что также отмечено в отношении ИЛ-6 ( $p=0,068965$ ). Наиболее высокий уровень декорина выявлен у подростков 2-й группы, выполнявших УИФН по сравнению с детьми 1-й группы при ФН продолжительностью 30 мин ( $p=0,0096$ ) и 60 мин ( $p=0,011978$ ).

Таким образом, умеренные нагрузки способствуют более высокой концентрации миокинов в сыворотке крови (табл. 5).

*Корреляционный анализ*

При проведении корреляционного анализа между концентрацией миокинов в сыворотке крови в покое, антропометрическими показателями и параметрами композиционного состава тела выявлена положительная

взаимосвязь уровня декорина с количеством мышечной ( $r=0,57$ ), тощей ( $r=0,59$ ) и безжировой массы ( $r=0,75$ ).

Значимого влияния исследуемых показателей на уровень остальных миокинов в покое выявлено не было.

Положительная корреляционная связь между концентрацией декорина с количеством мышечной ( $r=0,65$ ), тощей ( $r=0,62$ ) и безжировой массы ( $r=0,64$ ) также сохранялась при умеренной интенсивной ФН.

Можно предположить, что это связано с большей мышечной работой, совершаемой при более интенсивной ФН. Также нельзя исключить вклад повседневной физической активности (наличие регулярных ФН) и выносливости каждого пациента, что может оказывать большее влияние на стимулированную секрецию миокинов и функциональную активность мышечной ткани в целом, а не определяться просто количеством мышечной массы. Помимо этого, стоит помнить, что миокины экспрессируются также жировой тканью, а выраженный ее избыток при ожирении может модулировать секрецию миокинов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы получили статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 при продолжительной (60-минутной) физической нагрузке — на 80,5%, а также ФН разной интенсивности: легкой на 137,8% и умеренной на 215,7% (при одинаковой длительности нагрузки 45 мин). Таким образом, максимальные значения ИЛ-6 отмечались при повышении интенсивности тренировки, а ФН продолжительностью 30 мин была недостаточной для значимого увеличения уровня ИЛ-6.

Повышение уровня ИЛ-6 в ответ на разные виды ФН как у лиц с нормальной массой тела, так и с ожирением показано в многочисленных работах [5–6, 8], что согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании.

Важно отметить, что степень повышения ИЛ-6 зависит от продолжительности упражнений, а также количества мышечной массы, участвующей в работе [9]. Кроме этого, важным фактором, определяющим степень повышения ИЛ-6 в сыворотке крови, является интенсивность тренировок, так как снижение запасов мышечного гликогена и накопление лактата стимулирует его высвобождение из сокращающихся мышечных волокон [10]. Отсутствие в нашем исследовании корреляционных связей между повышением уровня ИЛ-6 и количеством мышечной массы может объясняться как небольшой выборкой пациентов, так и свидетельствовать о нарушении функциональной активности скелетной мускулатуры у детей с ожирением.

В нашей работе установлено статистически значимое повышение уровня миостатина — как при увеличении продолжительности ФН (с 30 до 60 мин) на 31,8%, так и при увеличении интенсивности ФН (с легкой до умеренной) на 30,9% по сравнению с базальной концентрацией. Таким образом, оба вида ФН привели к равному повышению уровня миостатина. Стоит отметить, что работ о влиянии ФН на уровень миостатина у детей как в отечественной, так и в зарубежной литературе до настоящего времени не опубликовано.

В ряде исследований у взрослых пациентов также отмечено повышение уровня **миостатина** в сыворотке крови сразу после ФН. В. Кабак и соавт. (2018 г.) изучали влияние высокоинтенсивных интервальных тренировок на уровень миостатина в плазме крови у кикбоксеров и мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни, с нормальной массой тела, возрастом от 18 до 24 лет [11]. Концентрации миостатина в покое были сопоставимы в обеих группах, значимо увеличились сразу после тренировки ( $p<0,05$ ), а через 3 ч снизились до исходного уровня. Подобный результат был продемонстрирован К. Kerschach-Schindl и соавт. (2015 г.) после ультрамарафона (246 км), где уровень миостатина был значимо выше после бега [12]. Авторами сделан вывод, что

Таблица 4. Содержание миокинов сыворотки крови после физических нагрузок разной интенсивности

	Базально (1)	45 мин ЛИФН (2)	45 мин УИФН (3)	$P \leq 1, 2$	$P \leq 1, 3$
ИЛ-6, пг/мл	0,204 [0,12; 0,356]	0,485 [0,268; 0,748]	0,644 [0,282; 0,736]	0,0077	0,0044
Миостатин, нг/мл	23,94 [21,53; 25,85]	27,94 [24,85; 28,56]	31,33 [24,67; 32,31]	<b>0,0088</b>	<b>0,0028</b>
Декорин, пг/мл	4332 [4043; 4743]	5075 [4058; 5576]	5819 [4533; 5866]	0,013	0,0088
Ирисин, мкг/мл	32,1 [22,27; 34,8]	26,8 [22,76; 28,3]	25,1 [18,12; 31,55]	<b>0,046</b>	0,0546

Таблица 5. Сравнение физических нагрузок разной продолжительности и интенсивности

	p-value			
	ИЛ-6	миостатин	декорин	ирисин
30 мин — ЛИФН	0,248536	0,111894	0,123937	0,608077
30 мин — УИФН	0,068965	<b>0,035505</b>	<b>0,009605</b>	0,959101
60 мин — ЛИФН	0,355939	0,383321	0,081232	0,719615
60 мин — УИФН	0,165858	0,072675	<b>0,011978</b>	0,521506

Данные представлены в виде p-value.

повышение миоистатина в сыворотке крови, по-видимому, отражает катаболические процессы в мышцах, вызванные чрезмерной ФН и их повреждением. Одной из гипотез данного состояния является взаимосвязь с развитием воспаления, которое сопровождается высвобождением других цитокинов, ответственных за синтез миоистатина. В работе Z. He и соавт. также отмечено повышение уровня миоистатина сразу после ФН (в течение первых 3 ч), выполняемой на уровне аэробного порога, и последующее его снижение с достижением исходных значений через 72 ч после тренировки [13]. Авторы предполагают, что увеличение миоистатина не обязательно должно приводить к снижению гипертрофии скелетных мышц и анаболической реакции на физические упражнения. Ввиду того, что основной функцией миоистатина считается подавление роста и дифференцировки мышечной ткани, ожидалось снижение его концентрации. Однако на данный момент однозначного объяснения его транзиторного повышения в ответ на ФН не получено.

В нашей работе мы выявили тенденцию к снижению концентрации **ирисина** как после ФН разной продолжительности, так и интенсивности, но наиболее выраженное снижение отмечено через 60 мин ФН — на 23,3% по сравнению с базальным значением ( $p=0,003$ ).

По данным других работ отмечались противоречивые результаты, наблюдалось как снижение [14], так и повышение [15], а в ряде исследований отсутствовали статистически значимые изменения.

В исследовании R. Lagzdina и соавт., включившем 84 здоровых взрослых 20–50 лет (40 мужчин, 44 женщины), после ФН у 58% участников не было выявлено статистически значимого изменения концентрации ирисина после однократной аэробной ФН, в то время как у 23% его уровень уменьшился, а у 19% увеличился [7].

Интересный дизайн представлен в работе D. Löffler и соавт. [15]. Исследователи проанализировали гендерные различия у детей и взрослых, а также сравнили динамику уровня ирисина у лиц с нормальной массой тела и с ожирением. Согласно результатам, у всех детей после 15-минутного теста с нагрузкой максимальной интенсивности уровень ирисина сыворотки повышался в среднем на 123%, при этом гендерных различий выявлено не было. У 70% взрослых, включивших мужчин без избытка массы тела и женщин с ожирением, статистически значимое повышение уровня ирисина отмечалось после 30 мин высокоинтенсивной ФН, что не было выявлено у худых женщин и мужчин с ожирением. При этом повышенный уровень ирисина отмечается непосредственно сразу после тренировки и снижался через 30 мин после. В исследовании отмечено, что концентрация ирисина в сыворотке положительно коррелировала с количеством безжировой массы ( $r=0,60$ ,  $p=0,002$ ) у взрослых, тогда как у детей подобной взаимосвязи выявлено не было. Также были выявлены гендерные различия: более высокий уровень ирисина в покое у мужчин по сравнению с женщинами, что не было отмечено у детей, хотя у девочек без избытка веса его уровень был несколько выше.

В нашей работе также не выявлено гендерных различий по уровню ирисина, что согласуется с данными S. Blüher и соавт. [16], тогда как в работе N.M. Al-Daghri и соавт. у девочек уровень ирисина был статистически значимо выше ( $p=0,04$ ) [17].

Следует учитывать, что состав тела у детей отличается от взрослых. Кроме того, ирисин секретируется как миоцитами, так и адипоцитами, а выраженный избыток жировой ткани при ожирении, вероятно, может негативно влиять на секрецию данного миокина в ответ на ФН. Таким образом, вопрос о том, связан ли уровень ирисина с жировой и/или мышечной массой, в настоящее время остается предметом дискуссий.

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что уровень ирисина после однократной ФН может быть различным как у детей, так и взрослых при разном ИМТ.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить влияние физических упражнений на концентрацию ирисина.

В нашем исследовании после УИФН отмечалось статистически значимое повышение уровня **декорина** на 34,3% ( $p=0,0088$ ).

Среди немногочисленных исследований по изучению декорина у взрослых также выявлено повышение его концентрации сразу после ФН с последующим постепенным снижением. Так, в работе T. Kanzleiter и соавт., включившей 8 здоровых спортсменов, после силовой тренировки уровень декорина статически значимо повысился на 30% исходного, при этом у лиц с более высокой силовой выносливостью отмечался более выраженный подъем концентрации после ФН [18]. В исследовании P. Knuiman и соавт., включившем 13 молодых мужчин, которым сначала проводили тренировку на выносливость, а через 4 ч отдыха — силовую тренировку, статистически значимого повышения уровня декорина не зафиксировано, но отмечена тенденция к его повышению [19]. Однако в данной работе забор крови непосредственно после тренировки, когда отмечается максимальный уровень миокина, не проводился, что может объяснять полученный результат. Наконец, в исследовании E.M. Vugea и соавт. уровень декорина, определенный сразу после силовой ФН низкой и высокой интенсивности, был на 11,91% выше по сравнению с его концентрацией в покое, чем через 1 и 24 ч после тренировки, при этом различий между видами нагрузок выявлено не было [20].

Таким образом, несмотря на неоднозначные результаты различных исследований, изучение секреции миокинов у детей с конституционально-экзогенным ожирением является важным для понимания взаимодействия мышечной и жировой ткани. Требуется дальнейшее исследование миокинов на большей выборке пациентов с целью подтверждения описанных нами результатов, а также проведение оценки влияния уровня повседневной двигательной активности и имеющихся метаболических осложнений на секрецию миокинов.

#### Ограничения исследования

Коллектив авторов допускает, что небольшой объем произведенной выборки с преобладающим количеством девочек в исследовании оказал определенное влияние на полученные результаты.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФН у детей с конституционально-экзогенным ожирением сопровождается разнонаправленным изменением экспрессии миокинового профиля.

Увеличение **интенсивности** ФН сопровождается максимальным повышением уровня ИЛ-6, миостатина, декорина и уменьшением уровня ирисина.

**Короткие низкоинтенсивные упражнения (до 30 мин)** недостаточны для секреции сокращающихся скелетными мышцами значимого количества миокинов. **Удлинение тренировки низкой интенсивности** приводит к умеренному повышению уровня ИЛ-6 и миостатина, снижению уровня ирисина.

Таким образом, УИФН (3–6 МЕТ) в течение 45 минут и 60 минутные низкоинтенсивные физические упражнения наиболее предпочтительны для детей с ожирением.

Несмотря на гендерные различия композиционного состава тела, как базальная, так и стимулированная секреция миокинов у подростков разного пола статистически значимо не отличалась. Можно предположить, что особенности композиционного состава тела не позволяют спрогнозировать динамику уровня миокинов у детей с ожирением.

Поскольку основным источником секреции декорина является мышечная ткань, а при интенсивных ФН мышцы совершают большую работу, было выявлено влияние количества мышечной, тощей и безжировой массы на подъем уровня декорина после ФН.

Таким образом, изучение роли миокинов, особенностей их секреции является перспективным направлением

для разработки персонализированных рекомендаций по физической активности для детей с ожирением.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования** Публикация подготовлена в рамках госзадания «Новые подходы к персонализированному лечению ожирения у детей на основе исследований энергетического обмена, функционального резерва бета-клеток, секреции адипокинов, миокинов и специфических шаперонов», регистрационный номер АААА-А20-120011790172-9.

**Конфликт интересов.** Коллектив авторов подтверждает отсутствие конфликта интересов по данному исследованию в ходе его проведения и на момент подачи рукописи данной статьи в редакцию, о котором следовало сообщить.

**Участие авторов.** Касьянова Ю.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Васюкова О.В., Окороков П.Л. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Зураева З.Т. — получение результатов; Безлепкина О.Б. — внесение ценных замечаний. 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. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-1406. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
2. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-1738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>
3. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep.* 2016;5:826. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.48>
4. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(22):4361-4371. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1689-x>
5. Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(3):265-271. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280ebb5b3>
6. Ferrandi PJ, Fico BG, Whitehurst M, et al. Acute high-intensity interval exercise induces comparable levels of circulating cell-free DNA and Interleukin-6 in obese and normal-weight individuals. *Life Sci.* 2018;202:161-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.007>
7. Lagzdina R, Rumaka M, Gersono G, Tretjakovs P. Circulating Irisin in Healthy Adults: Changes after Acute Exercise, Correlation with Body Composition, and Energy Expenditure Parameters in Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6):274. doi: [10.3390/medicina56060274](https://doi.org/10.3390/medicina56060274)
8. Windsor MT, Bailey TG, Perissiou M, et al. Cytokine Responses to Acute Exercise in Healthy Older Adults: The Effect of Cardiorespiratory Fitness. *Front Physiol.* 2018;9:203. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00203>
9. Pedersen BK. The Physiology of Optimizing Health with a Focus on Exercise as Medicine. *Annu Rev Physiol.* 2019;81(1):607-627. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114339>
10. Hojman P, Brolin C, Nørgaard-Christensen N, et al. IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity. *Am J Physiol Metab.* 2019;316(5):E940-E947. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00414.2018>
11. Kabak B, Belviranlı M, Okudan N. Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;35(3). doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0008>
12. Kerschman-Schindl K, Thalmann MM, Weiss E, et al. Changes in Serum Levels of Myokines and Wnt-Antagonists after an Ultramarathon Race. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132478. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132478>
13. He Z, Tian Y, Valenzuela PL, et al. Myokine/Adipokine Response to "Aerobic" Exercise: Is It Just a Matter of Exercise Load? *Front Physiol.* 2019;10:1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00691>
14. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, et al. Myostatin Decreases with Aerobic Exercise and Associates with Insulin Resistance. *Med Sci Sport Exerc.* 2010;42(11):2023-2029. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0b9a8>
15. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, et al. Serum Irisin Levels Are Regulated by Acute Strenuous Exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1289-1299. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2932>
16. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity.* 2014;22(7):1701-1708. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20739>
17. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(2):119-124. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12196>
18. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(2):1089-1094. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.123>
19. Knuijan P, Hopman MTE, Hangelbroek R, Mensink M. Plasma cytokine responses to resistance exercise with different nutrient availability on a concurrent exercise day in trained healthy males. *Physiol Rep.* 2018;6(11):e13708. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13708>
20. Bugera EM, Duhamel TA, Peeler JD, Cornish SM. The systemic myokine response of decorin, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-15 (IL-15) to an acute bout of blood flow restricted exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(12):2679-2686. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3995-8>

Рукопись получена: 22.06.2022. Одобрена к публикации: 25.07.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Касьянова Юлия Вадимовна** [Yulia V. Kasyanova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>; SPIN-код: 9335-9841; e-mail: yulia839@yandex.ru

**Васюкова Ольга Владимировна**, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; SPIN-код: 6432-3934 e-mail: o.vasyukova@mail.ru

**Окорокhov Павел Леонидович**, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; SPIN-код: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

**Безлепкина Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3884-0945; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

**Зураева Замира Тотразовна** [Zamira T. Zuraeva, MD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; SPIN-код: 6002-0455; e-mail: zuraeva\_zamira@mail.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Касьянова Ю.В., Васюкова О.В., Окорокhov П.Л., Зураева З.Т., Безлепкина О.Б. Миокиновый профиль у подростков с ожирением при аэробных физических нагрузках // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 102-110. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13138>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kasyanova YV, Vasyukova OV, Okorokov PL, Zuraeva ZT, Bezlepkina OB. Myokines in obese adolescents with aerobic exercise. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):102-110. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13138>

## АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС МУЖЧИН НА ФОНЕ COVID-19



© Р.В. Роживанов\*, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** COVID-19 является заболеванием, оказывающим негативное системное воздействие на организм человека, в том числе на мужские гонады. Следовательно, андрогенный статус мужчин при COVID-19 нуждается в изучении.

**ЦЕЛЬ.** Оценить уровни общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и свободного тестостерона у мужчин в острой фазе COVID-19 и при реконвалесценции.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Сплошное динамическое проспективное исследование 70 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 в возрасте 50 [44; 64] лет. При проведении исследования определялись уровни общего тестостерона, ГСПГ с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона по Vermeullen. Данные собирались двукратно — при госпитализации пациента и при его выписке. Статистически значимыми считали различия между группами при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** На момент госпитализации по поводу COVID-19 синдром гипогонадизма отмечался у 61 человека — 87%. Пациенты с гипогонадизмом статистически значимо не различались по возрасту и степени тяжести заболевания COVID-19 по сравнению с мужчинами без гипогонадизма. Стационарное лечение, продолжавшееся 12 [10; 14] дней, привело к статистически значимому увеличению уровней общего тестостерона с 4,7 [2,96; 8,48] до 12,85 [8,62; 19,2] нмоль/л,  $p < 0,001$ ; ГСПГ — с 27,87 [20,78; 36,57] до 33,76 [26,27; 52,60] нмоль/л,  $p < 0,001$  и свободного тестостерона с 107 [65; 174] до 235 [162; 337] пмоль/л,  $p < 0,001$ . Это привело к устранению гипогонадизма у 28 (40%) пациентов. Пациенты с персистенцией гипогонадизма были статистически значимо старше мужчин с нормализацией тестостерона (58 [50; 74] против 45 [40; 52] лет,  $p < 0,001$ ), статистически значимых различий в исходных уровнях общего тестостерона, ГСПГ и свободного тестостерона выявлено не было, также не было различий в распространенности тяжелой формы COVID-19 (3,97 [2,86; 7,46] против 4,26 [2,93; 5,96] нмоль/л,  $p = 0,100$ ; 28,76 [20,78; 48,59] против 24,63 [18,85; 31,70] нмоль/л,  $p = 0,994$ ; 100 [58; 118] против 96 [64; 143] нмоль/л,  $p = 0,522$ ; 24 против 18%,  $p = 0,754$ , соответственно).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** COVID-19 оказывает выраженное негативное влияние на выработку тестостерона у мужчин, приводя к развитию лабораторного гипогонадизма, который является потенциально обратимым. Обратимость лабораторного гипогонадизма характерна для более молодых пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тестостерон; гипогонадизм; COVID-19; мужчины.

## ANDROGENIC STATUS IN MEN DURING COVID-19

© Roman V. Rozhivanov\*, Galina A. Melnichenko, Elena N. Andreeva, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND.** COVID-19 is a disease that has a negative systemic effect on the human body, including the male gonads. Therefore, the androgenic status in men with COVID-19 needs to be studied.

**AIM.** To evaluate the levels of total testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG) and free testosterone in men in the acute phase of COVID-19 and during convalescence.

**MATERIALS AND METHODS.** A continuous dynamic prospective study of 70 men with moderate to severe COVID-19 at the age of 50 [44; 64] years. During the study, the levels of total testosterone, SHBG were determined with further calculation of the level of free testosterone by Vermeullen. The data were collected twice — at the patient's hospitalization and at his discharge. The differences between the groups were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**RESULTS.** At the time of hospitalization for COVID-19, hypogonadism syndrome was observed in 61 people — 87%. Patients with hypogonadism did not statistically significant differ in age and severity of COVID-19 disease compared to men without hypogonadism. Inpatient treatment lasting 12 [10; 14] days resulted in a statistically significant increase in the levels of total testosterone from 4,7 [2,96; 8,48] to 12,85 [8,62; 19,2] nmol/l,  $p < 0,001$ ; SHBG from 27,87 [20,78; 36,57] to 33,76 [26,27; 52,60] nmol/l,  $p < 0,001$  and free testosterone from 107 [65; 174] to 235 [162; 337] pmol/l,  $p < 0,001$ . This led to the elimination of hypogonadism in 28 patients — 40%. Patients with persistent hypogonadism were statistically significantly older than men with normalized testosterone, there were no statistically significant differences in the initial levels of total testosterone, SHBG and free testosterone, and there were also no differences in the prevalence of severe COVID-19 (3,97 [2,86; 7,46] vs 4,26 [2,93; 5,96] nmol/l,  $p = 0,100$ ; 28,76 [20,78; 48,59] vs 24,63 [18,85; 31,70] nmol/l,  $p = 0,994$ ; 100 [58; 118] vs 96 [64; 143] pmol/l,  $p = 0,522$ ; 24 против 18%,  $p = 0,754$ , respectively).



**CONCLUSION.** COVID-19 has a pronounced negative effect on the production of testosterone in men, leading to the development of laboratoric hypogonadism, which is potentially reversible. The reversibility of laboratoric hypogonadism is typical for younger patients.

**KEYWORDS:** testosterone; hypogonadism; COVID-19; men.

## ОБОСНОВАНИЕ

В конце 2019 г. в мире появилась новая коронавирусная инфекция, которая была впервые выявлена в Китае, а ее возбудителю дано название — SARS-CoV-2 [1]. С конца января 2020 г. случаи заболевания регистрировались уже по всему миру, и ВОЗ объявила о наличии пандемии [2, 3]. С самого начала развития эпидемии COVID-19 было отмечено, что мужчины заболевают чаще женщин, при этом у них отмечаются более тяжелые формы проявления инфекции [4]. Точные причины такой ситуации не установлены, но, возможно, это связано с наличием каких-то особенностей, делающих мужчин более восприимчивыми к коронавирусу, например, андрогенный статус [4]. Так, было отмечено, что те пациенты, которые получают андрогендепривационную терапию, реже заболевают и легче переносят SARS-CoV-2, и этот эффект исследователи объясняют воздействием на белок TMPRSS2, синтез которого является андрогензависимым [5]. В других исследованиях было установлено, что как экспрессия TMPRSS2, так и более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечаются у мужчин с гиперандрогенией — андрогенной алопецией, акне, выраженным лицевым оволосением и повышенной жирностью кожи [6–8]. Однако в исследовании G. Rastrelli и соавт. (2020) было показано, что низкие уровни тестостерона связаны с худшим прогнозом коронавирусной инфекции у мужчин [9]. Такой же вывод был сделан в результате недавнего отечественного исследования [10]. В другой работе отмечено, что наличие в анамнезе COVID-19 увеличивает риск развития гипогонадизма [11]. Все это обуславливает необходимость изучить динамику выработки тестостерона на фоне COVID-19.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и свободного тестостерона у мужчин в острой фазе COVID-19 и при реконвалесценции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва. Исследование выполнено в период с мая 2020 по август 2021 г.

### Исследуемые популяции

Формирование групп проводилось из пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ в связи с COVID-19.

Критериями включения являлись мужской пол, возраст старше 18 лет, тяжелая и среднетяжелая формы COVID-19.

Критерия не включения не предусматривались.

Критерии исключения — отказ пациента от участия в исследовании, смерть пациента в исходе COVID-19 и, следовательно, невозможность оценить динамику изучаемых параметров.

Всего в исследование были включены 70 пациентов, возраст 50 [44; 64] лет.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась сплошным способом.

### Дизайн исследования

Пилотное одноцентровое наблюдательное динамическое проспективное одновыборочное неконтролируемое несравнительное исследование.

### Методы

При проведении исследования проводились диагностика и лечение COVID-19 в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. Определялись уровни общего тестостерона (норма 12,0–30,0 нмоль/л) и ГСПГ (норма 12–65 нмоль/л) на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Johnson and Johnson, Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции. Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом по Vermeullen (норма 243–900 пмоль/л) [12]. В работе не оценивались клинические симптомы гипогонадизма, выявлялся лабораторный гипогонадизм, интерпретация референса основывалась на клинических рекомендациях [13, 14]. Забор крови для исследования исходно проводился на 9 [7; 12] день от начала первых симптомов заболевания, а в динамике — на 21 [18; 26] день от начала первых симптомов заболевания.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Исследование пилотное и сплошное. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных

Полученные данные обработаны с использованием пакета статистических программ STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США) [15]. Оценка статистических различий между группами осуществлялась с использованием теста Вилкоксона и U-критерия Манна–Уитни для количественных признаков и точного критерия Фишера для качественных. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 6 от 30.04.2021).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 70 мужчин, включенных в исследование на момент госпитализации с COVID-19, лабораторный гипогонадизм отмечался у 61 человека — 87%. Пациенты с нормальным уровнем тестостерона ( $n=9$ ) не имели статистически значимых различий по сравнению с мужчинами с лабораторным гипогонадизмом в возрасте ( $p=0,456$ ; U-тест Манна–Уитни) и степени тяжести заболевания COVID-19 ( $p=1,0$ , точный критерий Фишера). Возраст пациентов с лабораторным гипогонадизмом составил 48 [45; 59] лет, а без такового — 51 [44; 65] год, распространенность тяжелой формы COVID-19 составила 22 и 21% соответственно. Стационарное лечение COVID-19, продолжавшееся 12 [10; 14] дней, привело к статистически значимому увеличению уровней общего тестостерона, ГСПГ и свободного тестостерона (табл. 1).

Это привело к устранению лабораторного гипогонадизма у 28 пациентов — 40%, таким образом, его распространенность к моменту выписки пациентов из стационара составила 47%. Результаты обследования пациентов в зависимости от персистенции лабораторного гипогонадизма представлены в таблице 2.

Пациенты с персистенцией лабораторного гипогонадизма и мужчины с достигнутым нормогонадным статусом статистически значимо отличались по возрасту (пациенты с персистенцией гипогонадизма были старше ( $p<0,001$ )). Статистически значимых различий в исходных уровнях общего тестостерона, ГСПГ и свободного тестостерона выявлено не было, также не было различий в распространенности тяжелой формы COVID-19 ( $p=0,100$ ;  $p=0,994$ ;  $p=0,522$ ;  $p=0,754$  соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

## Репрезентативность выборок

Оценить репрезентативность выборки по отношению к общей популяции не представляется возможным, поскольку формирование выборки проводилось сплошным методом из пациентов, госпитализированных только в один федеральный научный центр.

## Сопоставление с другими публикациями

Распространенность лабораторного гипогонадизма, выявленная в нашем исследовании, является очень высокой и не может быть объяснена только лишь возрастом пациентов, так как распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5% [16]. Очевидно воздействие переносимого заболевания. И это воздействие на выработку тестостерона является клинически значимым, так как даже при таком заболевании, как сахарный диабет (СД) 2 типа, возникающем в пожилом возрасте, с доказанным негативным влиянием на выработку тестостерона распространенность гипогонадизма составляет от 15 до 50% [17–19]. В Российском эпидемиологическом исследовании, включившем 554 мужчины с СД 2 типа в возрасте 55 [50; 58] лет, распространенность гипогонадизма составила 32,7% [20]. Лишь одно из немногих ранее проведенных исследований в России продемонстрировало более высокую распространенность гипогонадизма — 68–83% в зависимости от метода выявления, однако это исследование было ограничено выборкой больных стационара, для которых характерны более тяжелое течение СД и наличие множественных сопутствующих заболеваний. Сред-

Таблица 1. Содержание тестостерона и ГСПГ в периферической крови у пациентов с лабораторным гипогонадизмом на фоне COVID-19 в острой фазе и после выздоровления

Параметр	Острая фаза (n=70)	Реконвалесценция (n=70)	p
ГСПГ, нмоль/л	27,87 [20,78; 36,57]	33,76 [26,27; 52,60]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	4,7 [2,96; 8,48]	12,85 [8,62; 19,2]	<0,001
Свободный тестостерон, пмоль/л	107 [65; 174]	235 [162; 337]	<0,001

Примечания: метод Вилкоксона; данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка (25–75%).

Таблица 2. Показатели возраста, содержания тестостерона и ГСПГ в периферической крови, распространенности тяжелой формы COVID-19 в зависимости от персистенции лабораторного гипогонадизма

Параметр	Гипогонадизм устранен (n=28)	Гипогонадизм персистирует (n=33)	p
Возраст, лет	45 [40; 52]	58 [50; 74]	<0,001
ГСПГ (исходно), нмоль/л	24,63 [18,85; 31,70]	28,76 [20,78; 48,59]	0,994
Общий тестостерон (исходно), нмоль/л	4,26 [2,93; 5,96]	3,97 [2,86; 7,46]	0,100
Свободный тестостерон (исходно), пмоль/л	96 [64; 143]	100 [58; 118]	0,522
Распространенность тяжелой формы COVID-19, %	18	24	0,754

Примечания: U-тест Манна–Уитни для количественных признаков, точный критерий Фишера для качественных; данные представлены в виде медиан, границ интерквартильного отрезка (25–75%), процентов.

ний возраст 82 обследованных пациентов составил 53,8 (95% ДИ 52,0–55,7) лет. Распространенность гипогонадизма по данным измерения уровня общего тестостерона крови составила 68,3% и увеличивалась с возрастом: в возрастной группе 40–50 лет — 60%, в возрастной группе 51–60 лет — 71% и в возрастной группе от 61 до 70 лет — 76% [21]. Таким образом, COVID-19 оказывает более выраженное негативное влияние на выработку тестостерона у мужчин даже по сравнению с декомпенсацией СД у пожилых пациентов.

Еще одним заболеванием легочной ткани, негативно влияющим на выработку тестостерона, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В исследовании, включившем 197 мужчин с ХОБЛ, пациенты были разделены на группы с хроническим необструктивным бронхитом, легким, умеренным и тяжелым течением ХОБЛ, компенсированным и декомпенсированным легочным сердцем. В последних четырех группах отмечено снижение уровня тестостерона по сравнению с контролем, при этом распространенность гипогонадизма составила от 22 до 69% [22]. По сравнению с представленными величинами влияние COVID-19 на выработку тестостерона более негативное.

В других работах также показано, что наличие в анамнезе COVID-19 увеличивает риск развития гипогонадизма, а тяжесть течения COVID-19 ассоциирована с увеличением его распространенности [11, 23]. Так, в одном из исследований, включившем 143 пациента, выздоровевших от COVID-19, распространенность гипогонадизма составила 28,7%. Обследование проводилось после 77 дней (72–83) от начала болезни, у 72% пациентов отмечалась пневмония [11]. В нашем исследовании пневмония отмечалась у всех пациентов, при этом обследование проводилось не в момент выздоровления, а в острой фазе, что и обусловило большую распространенность гипогонадизма — 87%. К моменту улучшения состояния (выписка из стационара) распространенность гипогонадизма снизилась до 47%.

В другом исследовании пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 35 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 с наличием коморбидностей в возрасте 53,5±14 лет и 2-я группа — 49 мужчин со среднетяжелой формой COVID-19 без коморбидностей в возрасте 31,9±13 лет [23]. Распространенность гипогонадизма в 1-й группе составила 75,6%, что сопоставимо с полученными нами результатами, а во 2-й — 20,6%, что логично, так как течение основного заболевания было более легким, а пациенты моложе.

Кроме того, вызывают интерес результаты отечественного исследования ОСНОВАТЕЛЬ, в котором авторы обследовали 152 мужчин с подтвержденным диагнозом COVID-19 по результатам положительного ПЦР-теста и/или данным компьютерной томографии легких, госпитализированных в связи со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции. Было установлено, что среди мужчин с новой коронавирусной инфекцией среднего и тяжелого течения снижение уровня тестостерона является в 46,7% случаев, при этом лечение COVID-19 приводило к значимому повышению уровня тестостерона. А отсутствие повышения тестостерона в процессе лечения было ассоциировано с сохранением большего объема поражения легких [10].

### Клиническая значимость результатов

Полученные результаты имеют значение для клинической практики, так как демонстрируют необходимость оценки уровня тестостерона у мужчин с COVID-19 с целью выявления гипогонадизма и дальнейшего мониторинга, а при необходимости — проведения андрогенной терапии.

### Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются проблемы с репрезентативностью выборки в отношении общей популяции (сформирована только из пациентов крупного федерального центра), а также использование в исследовании непрямого метода определения свободного тестостерона, а расчетной методики. Поскольку в работе не проводилось вирусологического исследования тестикулярной ткани, сложно заявлять, являются ли наблюдаемые эффекты следствием поражения коронавирусом клеток Лейдига или обусловлены инфекционно-воспалительным процессом как таковым, однако обратимость лабораторного гипогонадизма позволяет предположить, скорее, воздействие общего инфекционно-воспалительного процесса.

### Направления дальнейших исследований

В продолжение проведенного исследования планируется изучить эффективность и безопасность андрогенной заместительной терапии у мужчин с персистенцией гипогонадизма после COVID-19.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 оказывает выраженное негативное влияние на выработку тестостерона у мужчин, приводя к развитию лабораторного гипогонадизма, который является потенциально обратимым. Обратимость лабораторного гипогонадизма характерна для более молодых пациентов. Пациенты с персистенцией гипогонадизма могут являться кандидатами для проведения андрогенной терапии.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование осуществлено на спонсорские средства фирмы ООО «Безен Хелскеа РУС» (123022, Москва, ул. Сергея Макеева, 13).

**Конфликт интересов.** Роживанов Р.В. — чтение образовательных лекций для фирмы ООО «Безен Хелскеа РУС» (123022, Москва, ул. Сергея Макеева, 13); Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Выражение признательности.** Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

**Участие авторов.** Роживанов Р.В. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретацию результатов; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение правки в рукопись с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад во внесение правки в рукопись с целью повышения научной ценности статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.21). — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. 225 с. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11 (07.05.21). Moscow: Ministerstvo zdavoookhraneniya RF; 2021. 225 p. (In Russ.)].
2. Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(4):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25693>
3. World Health Organization. *Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020.* World Health Organization; 2020.
4. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):771-776. doi: <https://doi.org/10.1002/ddr.21688>
5. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040-1045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
6. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308-309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>
7. Wambier CG, Goren A, Ossimetha A, et al. Androgen-driven COVID-19 Pandemic Theory. *Preprint.* 2020. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21254.11848>
8. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The "Gabrin sign." *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680-682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>
9. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021;9(1):88-98. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12821>
10. Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., и др. Особенности течения НОвой коронавирусной инфекции и ВАрианты ТЕрапии БОльных в зависимости от андрогенного статуса (ОСНОВАТЕЛЬ): андрогенный статус у мужчин с COVID-19 и его связь с течением заболевания // *Урология.* — 2021. — №6. — С. 85-99. [Kamalov AA, Mareev VYu, Orlova YaA, et al. Features of a new corOnavirUs infection course and optioNs therapy DEpendng on the andRogenic status (FOUNDER): androgenic status in men with COVID-19 and its relationship with the disease severity. *Urologiya.* 2021;6:85-99 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2021.6.85-99>
11. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, et al. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome—Prevalence and associated factors: A Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(3):353-362. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14537>
12. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-3672. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>. PMID: 10523012.
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Проект. // *Проблемы эндокринологии.* 2015 — Т. 61. — №5. — С. 60-71. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(5):60-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561560-71>
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // *Проблемы эндокринологии.* — 2016 — Т. 62. — №6. — С. 78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):78-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
15. STATISTICA help [Internet], 2019. STATISTICA automated neuronal networks overviews — network types. The multilayer perceptron neural networks. [cited 2019 Apr 11] Available from: <http://documentation.statsoft.com/STATISTICAHelp.aspx?path=SANN/Overview/SANNNeuralNetworksAnOverview>
16. 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). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1508-1516. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
17. Agarwal P, 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>
18. Kumar M, Dutta D, Anne B, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;21(1):481-486. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
19. Cheung KKT, Luk AOY, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Investig.* 2015;6(2):112-123. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>
20. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536-541. [Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2020;22(6):536-541. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
21. Rozhivanov RV, Essaoulenko DI, Kalinchenko SY. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). *The Aging Male.* 2006;9(1):27.
22. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Шахманаев Х.А. Гипогонадизм и хроническая обструктивная болезнь легких // *Урология.* — 2013. — № 5. — С. 116-123. [Vertkin AL, Morgunov Llu, Shakhmanayev KhA. Gipogonadizm i khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh. *Urologiya.* 2013;5:116-123. (In Russ.)].
23. Das L, Dutta P, Walia R, et al. Spectrum of Endocrine Dysfunction and Association With Disease Severity in Patients With COVID-19: Insights From a Cross-Sectional, Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:645787. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645787>

Рукопись получена: 13.03.2022. Одобрена к публикации: 17.04.2022. Опубликовано online: 30.08.2022.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Роживанов Р.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. Андрогенный статус мужчин на фоне COVID-19 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 111-116. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13077>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Rozhivanov RV, Mel'nichenko GA, Andreeva EN, Mokrysheva NG. Features of steroidogenesis in men with hypogonadism and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):111-116. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13077>