

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

ожирение и метаболизм

387

Научные
исследования

425

Случай
из практики

447

Научные
обзоры

496

Клинические
рекомендации



Научно-практический
журнал

том 18

4 2021

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии» Минздрава России
Российская Ассоциация Эндокринологов

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

Scopus
Google Scholar
РИНЦ
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

CiteScore 2020	0.8
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2020	1,385

РЕКОМЕНДОВАН ВАК: Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Шифман Б.М.
E-mail: omet@endojournals.ru
Телефон: +7(906)702-71-08

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

Литературный редактор,
корректор: Селиверстова Е.В.
Верстка и оформление: Тюрина А.И.
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 30.11.2021 г.
Подписано в печать 27.12.2021 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-59669 от 23.10.2014 г.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
Э18351 – подписной индекс

На первой странице обложки:
Сычков Федот Васильевич «Девушка в голубом платке»

ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Ожирение и метаболизм

Том 18, №4 Октябрь-Декабрь 2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

РОМАНЦОВА Т.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ДЗЕРАНОВА Л.К., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Андреева Е.Н., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Бобров А.Е., профессор (Москва, Россия)
Бутрова С.А., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ветшев П.С., профессор (Москва, Россия)
Вознесенская Т.Г., профессор (Москва, Россия)
Голиббет В.Е., доктор биол. наук (Москва, Россия)
Григорьян О.Н., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ивашкин В.Т., академик РАН (Москва, Россия)
Касаткина Э.П., профессор (Москва, Россия)
Мкртумян А.М., профессор (Москва, Россия)
Мокрышева Н.Г., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Насонов Е.Л., академик РАН (Москва, Россия)
Петеркова В.А., академик РАН (Москва, Россия)
Пигарова Е.А., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Полуэктов М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)
Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)
Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)
Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)
Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С. (Москва, Россия)
Анциферов М.Б. (Москва, Россия)
Вербовой А.Ф. (Самара, Россия)
Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воронцов А.В. (Москва, Россия)
Ворохобина Н.В. (С.-Петербург, Россия)
Догадин С.А. (Красноярск, Россия)
Залевская А.Г. (С.-Петербург, Россия)
Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Милич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)
Тронько Н.Д. (Киев, Украина)
Холодова Е.А. (Минск, Белоруссия)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists

History: 2004–present

INDEXATION

Scopus
Google Scholar
RSCI
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

SCOPUS metrics	CiteScore 2020	0.8
	SJR 2020	0.154 (Q4)
	SNIP 2020	0.283

Scopus coverage years: from 2016 to 2021

CONTACTS:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia
Online version editorial manager: Boris M. Shifman
E-mail: omet@endojournals.ru
Phone: +7(906)702-71-08

PRINTING HOUSE

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

Copyeditor, proofreader: Seliverstova E.V.
Layout editor: Tyurina A.I.

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>
318351 - subscription index

DISTRIBUTION

Gold Open Access, under the Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License
(CC BY-NC-ND 4.0).

APC

The journal doesn't have any Article-processing charges
or article submission charges.

On the front cover page:

Fedot Vasilevich Sychkov "The girl in the blue scarf"

ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Obesity and metabolism

Vol. 18, Issue 4 October-December 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. DEDOV, MD, PhD, Professor, academician of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Melnichenko G.A., MD, PhD, Professor, academician of RAS (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

Dzeranova L.K., MD, PhD (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Romantsova T.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Kasatkina E.P., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mkrtumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mokrysheva N.G., MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS (Moscow)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Pigarova E.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rebrova O.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
Kholodova E.A. (Minsk, Belarus)
Marova E.I. (Moscow, Russia)
Mitsich D. (Belgrad, Serbia)
Nikitin Yu.A. (Novosibirsk, Russia)
Norkus A. (Kaunas, Lithuania)
Smirnova E.N. (Perm, Russia)
Tron'ko N.D. (Kiev, Ukraine)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)
Vorobyev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhniy Novgorod, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Научные исследования

ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО РАЦИОНА

Р.В. Янко, Е.Г. Чака, А.С. Зинченко, С.Л. Сафонов, М.И. Левашов387

ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НИЗКИХ УРОВНЕЙ ВИТАМИНА D ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова398

РИСКИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО НЕЗДОРОВЬЯ ПРИ АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

М.Б. Лясникова, Н.А. Белякова, И.Г. Цветкова, А.А. Родионов, Н.О. Милая406

THE IMPACT OF MATERNAL OBESITY ON NEWBORN AND MATERNAL HEALTH STATUS

Jwan Mohammed Hassan, Yamama Zuhir Abdulkareem, Salwa Hazim AlMukhtar417

Случай из практики

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, Д.В. Лисина, А.А. Поваляева, Е.А. Пигарова, Н.Г. Мокрышева425

УСКОРЕННАЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СО СВЕРХОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.С. Орловская, Е.Е. Ачкасов, Ю.И. Яшков, Е.А. Зорин, Н.А. Ермаков432

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

Л.К. Дзеранова, А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, П.А. Старостина, Н.А. Хуцишвили, С.Ю. Воротникова, А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко, В.Н. Азизян, А.М. Лапшина438

Научные обзоры

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И ВОЗВРАТА ПОТЕРЯННОГО ВЕСА ПОСЛЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

А.Е. Неймарк, М.А. Молоткова, Е.Н. Кравчук, О.В. Корнюшин447

ОЖИРЕНИЕ И COVID-19 — ПРИЗНАКИ КОНВЕРГЕНЦИИ ДВУХ ПАНДЕМИЙ. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БОРЬБЕ С ОЖИРЕНИЕМ, ОСНОВАННЫЕ НА ПРИНЦИПАХ «ROOTS»

А.Б. Фурсов, О.Б. Оспанов, Р.А. Фурсов456

BETA-CELL AUTOPHAGY UNDER THE SCOPE OF HYPOGLYCEMIC DRUGS; POSSIBLE MECHANISM AS A NOVEL THERAPEUTIC TARGET

Basheer A. Marzoog, Tatyana I. Vlasova465

ПОСТБАРИАТРИЧЕСКИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ: ВЗГЛЯД ЭНДОКРИНОЛОГА

Е.И. Ким, Е.В. Ершова, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова471

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА В ДЕТСТВЕ

М.Г. Павлова, Т.Ю. Целовальникова, А.Е. Юдина, О.О. Голоунина, А.В. Зилов, Н.А. Мазеркина, О.Г. Желудкова, В.В. Фадеев484

Клинические рекомендации

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «СИНДРОМ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН»

И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанов, А.А. Камалов, А.М. Мкртумян, Ю.Ш. Халимов, Н.В. Ворохобина496

C O N T E N T S

Original studies

FEATURES OF MODELING FATTY LIVER DISEASE IN RATS OF DIFFERENT AGES BASED ON A HIGH-CALORIE DIET	
Yanko R.V., Chaka E.G., Zinchenko A.S., Safonov S.L., Levashov M.L.	387
HIGH PREVALENCE OF LOW VITAMIN D LEVELS IN ENDOCRINE DISORDERS	
Pigarova E.A., Dzeranova L.K.	398
RISKS FOR DEVELOPMENT OF METABOLIC DISORDERS IN ALIMENTARY CONSTITUTIONAL OBESITY	
Lyasnikova M.B., Belyakova N.A., Tsvetkova I.G., Rodionov A.A., Milaya N.O.	406
THE IMPACT OF MATERNAL OBESITY ON NEWBORN AND MATERNAL HEALTH STATUS	
Hassan J.M., Abdulkareem Y.Z., AlMukhtar S.H.	417

Case report

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERCALCEMIA IN A PATIENT WITH CKD G5D	
Ermerkina A.K., Gorbacheva A.M., Lisina D.V., Povaliaeva A.A., Pigarova E.A., Mokrysheva N.G.	425
ENHANCED PREOPERATIVE REHABILITATION AS PART OF THE COMPLEX PERIOPERATIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH SUPER-OBESITY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (CLINICAL OUTLOOK)	
Orlovskaya E.S., Achkasov E.E., Yashkov Y. I., Zorin E.A., Ermakov N.A.	432
LONG ACTION SOMATOSTATIN ANALOGUES IN PATIENTS WITH TSH-SECRETED PITUITARY ADENOMAS: TREATMENT EXPERIENCE	
Dzeranova L.K., Shutova A.S., Pigarova E.A., Starostina P.A., Khutsishvili N.A., Vorotnikova S.Y., Grigoriev A.Y., Ivashchenko O.V., Azyan V.N., Lapshina A.M.	438

Reviews

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF WEIGHT LOSS AND THE RETURN OF LOST WEIGHT AFTER SLEEVE GASTRECTOMY IN THE LONG TERM FOLLOW-UP PERIOD	
Neimark A.E., Molotkova M.A., Kravchuk E.N., Korniyushin O.V.	447
OBESITY AND COVID-19 — SIGNS OF CONVERGENCE OF TWO PANDEMICS. GUIDELINES TO FIGHT OBESITY BASED ON THE PRINCIPLES OF «ROOTS»	
Fursov A.B., Ospanov O.B., Fursov R.A.	456
BETA-CELL AUTOPHAGY UNDER THE SCOPE OF HYPOGLYCEMIC DRUGS; POSSIBLE MECHANISM AS A NOVEL THERAPEUTIC TARGET	
Marzoog B.A., Vlasova T.I.	465
A VIEW AT POSTBARIATRIC HYPOGLYCEMIA BY ENDOCRINOLOGIST	
Kim E.I., Ershova E.V., Mazurina N.V.	471
GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILDHOOD BRAIN TUMORS AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA SURVIVORS	
Pavlova M.G., Tselovalnikova T.Y., Yudina A.E., Golounina O.O., Zilov A.V., Mazerkina N.A., Zheludkova O.G., Fadeev V.V.	484

Clinical practice guidelines

DRAFT OF RUSSIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «MALE HYPOGONADISM»	
Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kamalov A.A., Mkrtumyan A.M., Khalimov Y.S., Vorokhobina N.V.	496

ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО РАЦИОНА



© Р.В. Янко*, Е.Г. Чака, А.С. Зинченко, С.Л. Сафонов, М.И. Левашов

Институт физиологии им. А.А. Богомольца Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

Обоснование. Проблема диагностики, лечения и профилактики жирового гепатоза (ЖГ) является одной из актуальных проблем современной медицины. В этой связи возникает потребность в создании надежных экспериментальных моделей ЖГ, которые были бы максимально приближены к патогенетическим закономерностям развития данного заболевания у человека.

Цель. Создание экспериментальной модели ЖГ и сравнение эффективности ее воспроизведения у крыс разного возраста.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии Wistar, возраст которых в начале эксперимента составлял 3 и 18 мес. Контрольные животные находились на стандартном рационе питания. Подопытные крысы в течение 12 нед содержались на рационе с избыточным содержанием жиров (45%) и углеводов (31%). Для морфологических исследований ЖГ отбирали образцы ткани печени, из которых изготавливали гистологические препараты по стандартной методике. Морфометрию на цифровых изображениях микропрепаратов осуществляли с помощью компьютерной программы IMAGE J. В ткани печени определяли концентрацию липидов, холестерина и триглицеридов, а в сыворотке крови определяли концентрацию аланинаминотрансферазы. Для оценки биофизических свойств печеночной ткани использовали метод мультимастотной биоимпедансометрии.

Результаты. О наличии ЖГ после влияния предложенного нами высококалорийного рациона свидетельствуют увеличенная масса печени, ее бледноватый оттенок и мягкая консистенция. Также выявлены морфометрические признаки ЖГ: гипертрофия гепатоцитов с одновременным снижением ядерно-цитоплазматического соотношения, накопление в цитоплазме многочисленных липидных включений, появление крупных липидных капель, которые замещали пустоты погибших гепатоцитов, снижение количества двуядерных гепатоцитов и ядрышек в ядрах, уменьшение относительной площади сети синусоидов. Наблюдалось возрастание концентрации липидов, холестерина и триглицеридов в ткани печени подопытных крыс, а также активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. Изменение показателей биоимпедансометрии печеночной ткани также свидетельствовало о развитии выраженной жировой дистрофии печени как у молодых (в большей степени), так и у зрелых крыс.

Заключение. Предложенная нами модель ЖГ на основе комбинированного (жироуглеводного) высококалорийного рациона у всех подопытных крыс приводит к развитию выраженных морфологических, биохимических и биофизических признаков данной патологии. Наиболее выраженные проявления ЖГ наблюдаются у молодых животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень; жировой гепатоз; высококалорийный рацион.

FEATURES OF MODELING FATTY LIVER DISEASE IN RATS OF DIFFERENT AGES BASED ON A HIGH-CALORIE DIET

© Roman V. Yanko*, Elena G. Chaka, Anastasia S. Zinchenko, Sergey L. Safonov, Mikhail L. Levashov

Bogomoletz Institute of Physiology, Kiev, Ukraine

BACKGROUND: The problem of diagnosis, treatment and prevention of fat liver disease (FLD) is one of the actual problems of modern medicine. In this regard, the need for the creation of reliable experimental models of the FLD, which would be as close as possible to the pathogenetic patterns of the development of this disease in humans.

AIM: To create an experimental model of FLD and compare the efficiency of its reproduction in rats of different ages.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on male Wistar rats, whose ages at the beginning of the experiment were 3 and 18 months. Control animals were fed a standard diet. The experimental rats were kept on a diet with excess fat (45 %) and carbohydrates (31 %) for 12 weeks. The liver tissue samples were taken for morphological studies of FLD. Histological preparations were made according to the standard technique. Morphometry on digital images of micropreparations was conducted using the computer program «IMAGE J». The concentration of lipids, cholesterol, and triglycerides in the liver tissue was determined, and the concentration of ALT in the blood serum was determined. To assess the biophysical properties of the liver tissue, the method of multifrequency bioimpedance measurement was used.

RESULTS: The transfer of animals to a high-calorie diet developed by us led to the development of FLD. This was evidenced by an increase of the liver mass, its pale shade and soft consistency. Morphometric signs of FLD were also revealed. Hypertrophy of hepatocytes was observed with a simultaneous decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio; accumulation of numerous lipid inclusions in the cytoplasm and the appearance of large lipid droplets replacing the voids of dead hepatocytes. The number of binuclear hepatocytes and nucleolus in the nucleus, the relative area of the sinusoid network were decreased. An increase

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



in the concentration of lipids, cholesterol and triglycerides in the liver tissue of experimental rats, as well as the activity of ALT in the blood serum, was observed. Changes in the bioimpedance measurements of the liver tissue also indicated the development of severe fatty degeneration of the liver in both young (to a greater extent) and old rats.

CONCLUSION: The model of FLD we have advanced based on a combined (fat-carbohydrate) high-calorie diet. It leads to the development of pronounced morphological, biochemical and biophysical signs of this pathology in all experimental rats. The most pronounced manifestations of FLD are observed in young animals.

KEYWORDS: liver; fatty liver disease; high-calorie diet.

ОБОСНОВАНИЕ

Жировой гепатоз (ЖГ) (неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, жировая дистрофия печени) — самое распространенное хроническое заболевание печени, которое обнаруживают в 25% населения разных стран [1]. На ЖГ приходится до 70% всех болезней печени. При этой патологии клетки печени перерождаются в жировую ткань. Наиболее распространенными причинами ЖГ являются избыточный вес, переедание, злоупотребление высококалорийной пищей [2]. Высокая социальная и медицинская значимость проблемы ЖГ обусловлена тем, что он может привести к стеатогепатиту с последующим прогрессированием в фиброз и цирроз печени, которые значительно снижают качество жизни человека, приводят к длительной и стойкой утрате трудоспособности [3]. Увеличение распространенности ЖГ, малосимптомность клинической картины и недостаточное знание патогенеза этого заболевания, методов его профилактики и лечения, а также тяжесть его осложнений ставят эту проблему в ряд важнейших медико-социальных [4].

Экспериментальные модели ЖГ используются для изучения механизмов формирования, выяснения роли различных факторов внешней и внутренней среды в становлении патологических процессов в печени, а также позволяют детально изучить патогенез и изыскать средства для рациональной терапии и профилактики. Существует несколько разновидностей методов моделирования ЖГ у животных: 1) метионин-холин-дефицитная диета [5]; 2) диета с высоким содержанием жиров или углеводов, а также их комбинация [6]; 3) моделирование лекарственного ЖГ [7]; 4) использование химических токсических веществ [8] и т.д. Каждая из данных моделей имеет как свои преимущества, так и недостатки.

На наш взгляд, экспериментальный рацион с повышенным содержанием жиров и углеводов в наибольшей степени соответствует рациону питания людей, страдающих ЖГ. Такая комбинированная алиментарная модель ЖГ у лабораторных крыс может точнее воспроизводить основные проявления данного заболевания и механизмы его развития. Вместе с тем следует учитывать, что результаты моделирования ЖГ на животных с помощью высококалорийной диеты зависят также от целого ряда других факторов: генотипа, пола и возраста животного, а также типа, вида и продолжительности воздействия такой диеты. Поэтому создание подобных животных моделей ЖГ остается по-прежнему актуальной задачей экспериментальной медицины [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание экспериментальной модели жирового гепатоза и сравнение эффективности ее воспроизведения на крысах разного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на крысах-самцах линии Wistar, взятых из питомника вивария.

Время исследования. Эксперимент проведен с сентября по ноябрь 2020 г. включительно. Продолжительность моделирования ЖГ составляла 12 нед.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: для участия в исследовании были отобраны самцы крыс линии Wistar в возрасте 3 мес (весом 250 ± 10 г) и 18 мес (весом 450 ± 10 г).

Критерии исключения и прекращения участия в исследовании не применялись.

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное одноцентровое проспективное одновыборочное контролируемое рандомизированное исследование без ослепления. Рандомизация проводилась блочным методом со стратификацией по возрасту и весу животных.

Анализ в подгруппах

Животные были разделены на 4 группы (по 12 животных в каждой): I и III — контрольные 3- и 18-месячные животные, II и IV — подопытные молодые и взрослые крысы соответственно. Крыс в группы набирали с использованием одинаковых критериев (пол, возраст и вес).

Описание моделирования патологического процесса

Подопытные крысы в течение 12 нед содержались на рационе с избыточным содержанием жиров (45%) и углеводов (31%). Каждая крыса получала 6 г специально приготовленного гранулированного корма (70% стандартного комбикорма с добавлением 30% свиного смальца); 6,8 г свиного сала, 3,6 г белых сухарей; 3,6 г семян подсолнечника, что суммарно составляло 116 ккал. Подопытные животные получали корм *ad libitum* под ежедневным контролем полноты его поедания. Через день вместо воды подопытные крысы получали 10% раствор фруктозы. Контрольные животные находились на стандартном рационе питания. Крыса контрольной группы ежедневно съедала 20 г комбикорма, калорийность которого составляла 66 ккал.

Наличие ЖГ, функциональную активность, физиологическую регенерацию и состояние паренхимы и соединительной ткани в печени оценивали с помощью физиологических, цитоморфометрических, морфологических, биохимических и биофизических методов исследования. Массу тела, висцерального жира и печени измеряли гравиметрически. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Основные критерии исследования

При использовании модели ЖГ основными критериями стали морфологические изменения печени, а именно: средний диаметр, площадь поперечного сечения гепатоцитов, их ядер и цитоплазмы; ядерно-цитоплазматическое соотношение; количество одно- и двухядерных клеток и плотность их размещения (на единицу площади 23 000 мкм²); количество ядрышек на 100 ядер гепатоцитов и ядрышко-ядерное соотношение; относительная площадь сетки синусоидов, паренхимы печени и больших липидных капель; коэффициент Vizotto (отношение относительной площади сетки синусоидов к относительной площади паренхимы печени); количество и плотность размещения клеток соединительной ткани на единицу площади (23 000 мкм²) [10, 11].

К основным биохимическим критериям можно отнести изменение концентрации липидов, холестерина и триглицеридов в ткани печени, и также изменение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови.

К основным биофизическим критериям можно отнести изменение результатов мультиметрической биоимпедансометрии печени, а именно: величины импеданса, реактивного сопротивления и коэффициентов дисперсии реактивного сопротивления.

Методы регистрации критериев

Для морфологических и морфометрических исследований ЖГ отбирали образцы ткани печени, из которых изготавливали гистологические препараты по стандартной методике: фиксировали в жидкости Буэна, обезживали в спиртах возрастающей концентрации (от 70° до 96°) и диоксане. Полученные образцы заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 6 мкм изготавливали на санном микротоме. Окраску полученных срезов осуществляли обзорными красителями: гематоксилином Бемера и эозином. Для визуализации элементов соединительной ткани применяли метод окраски по Ван-Гизону [12]. С использованием цифровой камеры микроскопа фотографировали на микроскопе Nikon Eclipse E100 (Япония). Морфометрию на цифровых изображениях микропрепаратов осуществляли с помощью компьютерной программы IMAGE J.

Из навески печени смесью хлороформ-метанол делали экстракт, в котором фотометрически определяли маркеры ЖГ, а именно: концентрацию липидов, холестерина и триглицеридов. Кинетическим методом Райтмана-Френкеля в сыворотке крови на биохимическом анализаторе (Sinnova, КНР) измеряли активность АЛТ. Определение данных биохимических показателей производили с помощью стандартных наборов реактивов («Филисит-Диагностика», Украина).

Для оценки биофизических свойств печеночной ткани использовали метод мультиметрической биоимпедансометрии (БИМ) [13]. БИМ-тестирование препаратов свежеевыделенной печени проводили *ex tempore* на LCR-meter Quad Tech 1920 (США) в режиме работы прибора с параллельной эквивалентной схемой. Абсолютные величины электрических параметров определяли на частотах 100 Гц — 1 МГц. Измерение проводили с использованием 2 плоских серебряных электродов площадью 25 мм². Для анализа использовали данные, полученные

на частотах максимальной и минимальной поляризации объекта (10⁴ и 10⁶ Гц). В ходе анализа полученных данных рассчитывали коэффициенты дисперсии реактивного сопротивления как отношение его величин, измеренных на низкой и высокой частотах (DXc 10⁴/10⁶ Гц).

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, USA) и программы Excel 2010 (Microsoft, USA). Нормальность распределения цифровых массивов проверяли, используя критерий Пирсона. При нормальном распределении для оценки коэффициента достоверности различий между контрольной и подопытной группой использовали t-критерий Стьюдента (данные представлены в виде $\text{среднее} \pm \text{ошибка средней}$). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследования проводили в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Протокол исследований также был одобрен комитетом по биомедицинской этике Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины (протокол № 5 от 31.11.19).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

Исследование проведено на 48 крысах-самцах линии Wistar, возраст которых в начале эксперимента составлял 3 и 18 мес. Крысы всех групп находились в унифицированных условиях. Животные были разделены на 4 группы (по 12 животных в каждой): I и III — контрольные 3- и 18-месячные животные, II и IV — подопытные молодые и взрослые крысы соответственно. В нашем исследовании ЖГ на конец эксперимента был диагностирован у 100% крыс. Перед началом эксперимента проводился анализ выборки и оценка состоятельности перед включением в исследование. При данном анализе была определена однородность выборки в каждой группе по исходным показателям веса.

Основные результаты исследования

У всех крыс, которые в течение 12 нед находились на высококалорийном рационе (BP), при макроскопическом исследовании было обнаружено существенное увеличение размеров печени. Она имела дряблую консистенцию, тургор паренхимы был снижен. Поверхность печени была гладкой и имела различные оттенки желтого цвета (от желто-беловатого до охряно-желтого). У большинства крыс такая окраска была диффузной и распространялась на всю поверхность печени, а у некоторых она чередовалась с участками печени, имевшими нормальную (красно-бурую) окраску.

Выявлено, что у 6-месячных крыс подопытной группы абсолютная и относительная масса печени были достоверно больше, чем у контрольных, на 34 и 23% соответственно. У 21-месячных животных масса печени возросла на 19% (абсолютная) и 22% (относительная). Масса висцерального жира у подопытных крыс существенно

Таблица 1. Масса печени и висцерального жира контрольных и подопытных крыс ($M \pm m$; $n=12$)

Показатели	6-месячные крысы		21-месячные крысы	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Масса печени				
абсолютная, г	8,8 \pm 0,2	11,8 \pm 0,7*	9,4 \pm 0,7	11,2 \pm 0,7*
относительная, %	2,2 \pm 0,1	2,7 \pm 0,1*	2,3 \pm 0,1	2,8 \pm 0,2*
Масса висцерального жира				
абсолютная, г	19,0 \pm 1,1	46,6 \pm 1,7*	23,9 \pm 1,6	37,7 \pm 1,0*
относительная, %	4,7 \pm 0,8	10,8 \pm 0,7*	5,9 \pm 0,7	9,3 \pm 0,8*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с контролем.

увеличилась, а именно: у 6-месячных — на 145% и у 21-месячных — на 58% (табл. 1).

При анализе гистологических препаратов ткани печени отмечено, что животные, получавшие ВР, имели нарушенную структуру паренхимы печени. Гепатоциты — с хорошо выраженной мембраной, среднего и большого размера. Ядра гепатоцитов округлой формы, размещенные преимущественно в центре клетки, иногда — на периферии, за счет смещения их большими липидными каплями. Ядерная мембрана сохранена и имела четкие очертания. В паренхиме печени обнаружены обширные области с признаками жировой дистрофии гепатоцитов

в виде многочисленных липидных капель различного размера. Множественные липидные капли имели тенденцию к слиянию и образовывали крупные жировые капли площадью более 100 $\mu\text{м}^2$. Цитоплазма имела многочисленные липидные включения. Ядрышки были округлой формы, среднего и мелкого размера. В синусоидах встречались макрофаги. В печени подопытных крыс местами наблюдались гибель гепатоцитов и замещение пустот крупными каплями жира. Все эти изменения в структуре печени указывают на наличие выраженного ЖГ II степени, где более половины гепатоцитов подверглись жировой дистрофии (рис. 1 и 2).

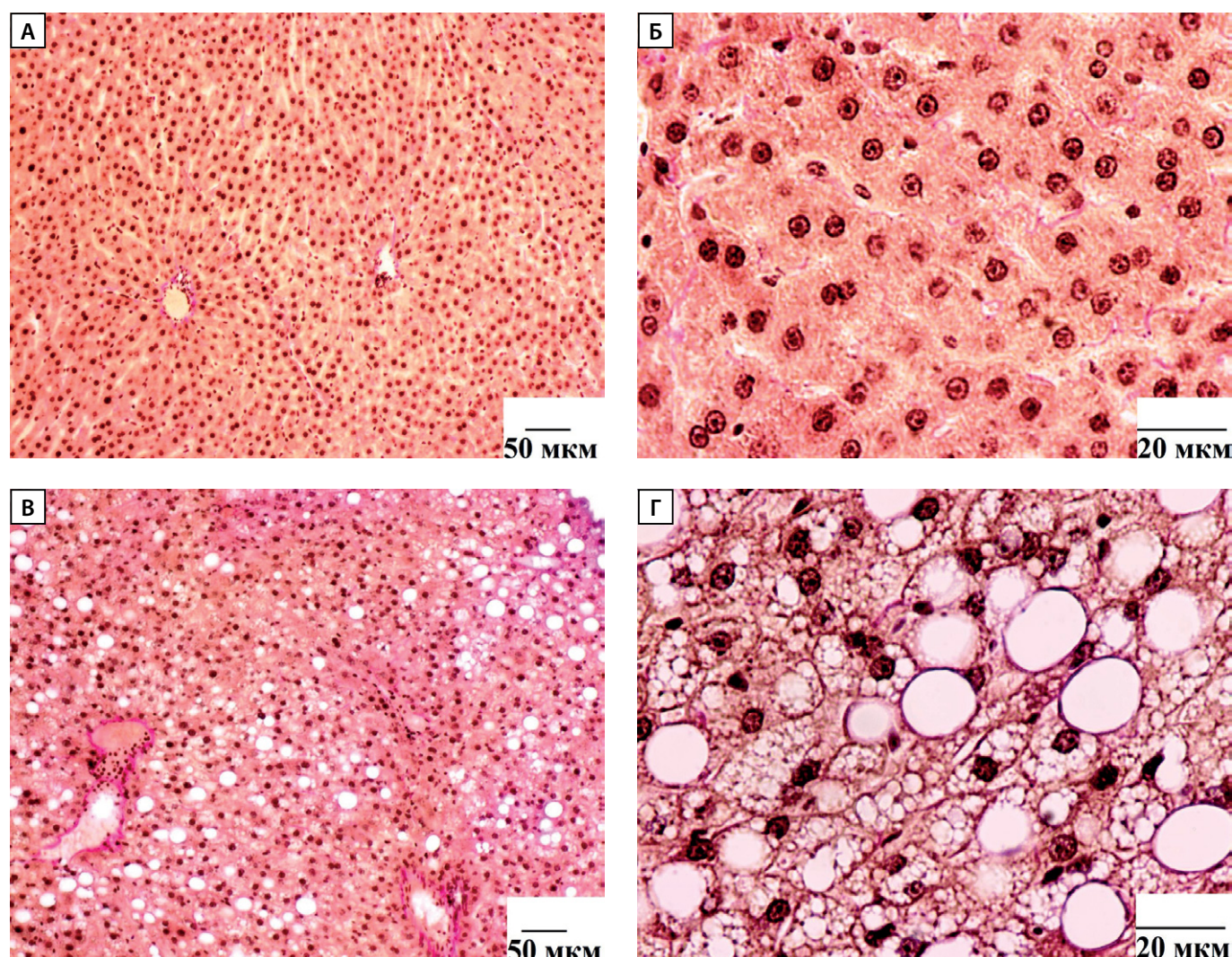


Рисунок 1. Микрофотография печени контрольной (А — $\times 200$, Б — $\times 800$) и подопытной (В — $\times 200$, Г — $\times 800$) крысы 6-месячного возраста. Окраска по Ван-Гизону.

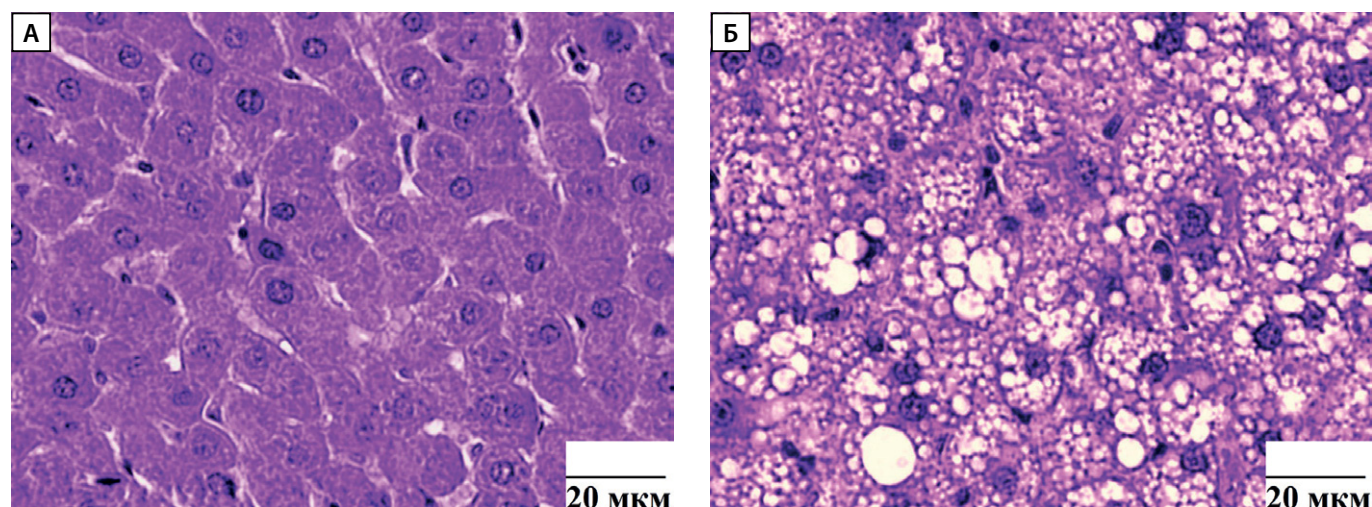


Рисунок 2. Микрофотография печени контрольной (А) и подопытной (Б) крысы 21-месячного возраста. Окраска гематоксилином Бемера и эозином. $\times 800$.

В печени крыс с моделированным ЖГ выявлены существенные морфометрические изменения. Так, в печени 6- и 21-месячных подопытных крыс наблюдали уменьшение относительной площади паренхимы печени на 8 и 29% ($p < 0,05$) соответственно, в сравнении с группой контроля. У 6-месячных крыс выявлено достоверное увеличение размеров гепатоцитов, а именно: среднего диаметра — на 19%, площади — на 34% и площади цитоплазмы клеток — на 38% по сравнению с контролем. Площадь ядра оставалась на контрольном уровне, что привело к достоверному снижению ядерно-цитоплазматического соотношения на 19%. В печени 21-месячных подопытных крыс также наблюдали достоверное увеличение среднего диаметра (на 12%), площади гепатоцитов (на 25%), их цитоплазмы (на 28%) и снижение ядерно-цитоплазматического соотношения (на 17%) (табл. 2). Гипертрофия гепатоцитов была связана с накоплением в них липидных включений.

Состояние ядрышкового аппарата является важным информационным показателем функциональной активности гепатоцитов. У 6-месячных животных, подвергавшихся воздействию ВР, было отмечено достоверное уменьшение на 41% количества ядрышек в ядрах гепатоцитов и ядрышко-ядерного соотношения — на 46% по сравнению с контролем. У 21-месячных подопытных крыс количество ядрышек не изменялось (см. табл. 2).

В печени подопытных животных общее количество и количество одноядерных гепатоцитов на единицу площади было достоверно меньшим от контрольных значений на 25 и 26% — у 6-месячных крыс и на 24 и 25% соответственно у 21-месячных животных. Количество двуядерных гепатоцитов достоверно снизилось лишь у молодых крыс на 19% (см. табл. 2).

Количество крупных ($>100 \text{ мкм}^2$) липидных капель в печени 6-месячных крыс с ЖГ на единицу площади (93 тыс. мкм^2 — площадь микрофотографии при увеличении в 400 раз) в среднем составляло 10,8. А количество больших липидных капель в печени 21-месячных животных было 14,8, что на 37% больше, чем у молодых крыс. При этом относительная площадь крупных капель у молодых крыс в среднем составляла 13,4%, а у взрослых крыс — 30,8% площади паренхимы печени (см. табл. 2).

Сеть синусоидов в печени подопытных крыс была слабо выражена, что является признаком нарушения

кровообращения и лимфотока. Так, у 6-месячных животных выявили достоверно меньшую относительную площадь сети синусоидов (на 61%) и коэффициента Vizotto (на 57%). У 21-месячных крыс, находившихся на ВР, площадь синусоидов и коэффициент Vizotto были достоверно ниже, на 39 и 13% соответственно (см. табл. 2). Синусоиды образуют сеть соединенных между собой сосудов. Уменьшение их относительной площади свидетельствует о худшем кровенаполнении паренхимы печени и деактивации трофической функции соединительной ткани в ней.

В печени молодых животных с моделированным ЖГ общее количество и плотность расположения клеток соединительной ткани (на единицу площади) были достоверно меньше на 33 и 32% соответственно по сравнению с контролем. Исследуемые показатели соединительной ткани в печени 21-месячных подопытных крыс были ниже на 16% ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

В метаболизме липидов важная роль принадлежит печени. В ней происходит гидролиз липидов на глицерин и жирные кислоты. Около 50% холестерина синтезируется именно в печени. Показано, что при алиментарном ожирении практически у всех пациентов развивается ЖГ, когда более 5% массы органа составляет жир, который накапливается в гепатоцитах в виде триглицеридов [14]. Выявлено, что в печени подопытных крыс обеих возрастных групп достоверно возрастает концентрация маркеров ЖГ, а именно: липидов, триглицеридов и общего холестерина. У 6-месячных крыс эти показатели увеличивались более существенно, чем у 21-месячных животных. Так концентрация липидов в печени 6-месячных крыс стала большей на 177%, а 21-месячных — на 127% сравнительно с контролем. Концентрация общего холестерина в печени 6- и 21-месячных животных увеличилась на 111 и 81% соответственно. Концентрация триглицеридов, наоборот, более значительно выросла в печени 21-месячных крыс по сравнению с 6-месячными — на 200% и 114% соответственно по сравнению с контролем. Проведенные нами исследования показали достоверное увеличение активности АЛТ в сыворотке крови 6-месячных подопытных крыс на 37%. У 21-месячных крыс активность АЛТ не имела существенных отличий от контрольных значений (табл. 3).

Таблица 2. Морфометрические показатели печени контрольных и подопытных крыс ($M \pm m$; $n=12$)

Показатели	6-месячные крысы		21-месячные крысы	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Средний диаметр гепатоцита, мкм	15,7 \pm 0,3	18,7 \pm 0,4*	15,1 \pm 0,4	16,9 \pm 0,6*
Площадь, мкм ²				
гепатоцита	255,1 \pm 10,6	342,2 \pm 9,3*	239,7 \pm 14,2	299,7 \pm 16,1*
ядра	34,7 \pm 1,8	38,6 \pm 1,6	35,8 \pm 2,3	39,4 \pm 1,9
цитоплазмы	220,4 \pm 10,1	303,6 \pm 8,5*	203,9 \pm 12,5	260,3 \pm 13,8*
Ядерно-цитоплазм. соотношение	0,160 \pm 0,008	0,130 \pm 0,007*	0,180 \pm 0,009	0,150 \pm 0,008*
Количество гепатоцитов, шт. (на площадь 23 000 мкм ²)				
общее	67,3 \pm 1,9	50,3 \pm 1,6*	68,3 \pm 3,5	51,9 \pm 5,4*
однойдерных	65,3 \pm 2,0	48,6 \pm 1,5*	65,0 \pm 2,7	48,9 \pm 5,2*
двухдерных	2,1 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1*	3,3 \pm 0,5	3,0 \pm 0,1
Соотношение двухдерные/однойдерные гепатоциты	0,032 \pm 0,004	0,035 \pm 0,005	0,051 \pm 0,002	0,061 \pm 0,007*
Плотность размещения гепатоцитов, шт./1000 мкм ²	2,93 \pm 0,08	2,2 \pm 0,1*	2,97 \pm 0,05	2,26 \pm 0,13*
Количество ядрышек в ядре гепатоцита, шт.	2,40 \pm 0,09	1,42 \pm 0,05*	2,10 \pm 0,2	2,07 \pm 0,29
Ядрышко-ядерное соотношение	0,069 \pm 0,003	0,037 \pm 0,001*	0,059 \pm 0,008	0,053 \pm 0,009
Количество липидных капель размером >100 мкм ² (на площадь 93 000 мкм ²)	-	10,8 \pm 0,9	-	14,8 \pm 1,1
Относительная площадь паренхимы, %	87,8 \pm 0,9	81,2 \pm 1,3	86,3 \pm 0,8	60,9 \pm 5,7*
Относительная площадь липидных капель (размером >100 мкм ²), %	-	13,4 \pm 1,4	-	30,8 \pm 0,5
Соединительная ткань				
Относительная площадь сетки синусоидов, %	12,2 \pm 0,8	4,8 \pm 0,3*	13,7 \pm 0,8	8,3 \pm 0,5*
Коэффициент Vizotto	0,14 \pm 0,01	0,060 \pm 0,003*	0,16 \pm 0,01	0,14 \pm 0,01*
Количество клеток соединительной ткани, шт. (на площадь 23 000 мкм ²)	22,2 \pm 1,5	14,9 \pm 1,3*	22,2 \pm 1,3	18,7 \pm 1,4*
Плотность размещения клеток соединительной ткани шт./1000 мкм ²	0,96 \pm 0,02	0,65 \pm 0,05*	0,97 \pm 0,02	0,81 \pm 0,03*
Соотношение количество клеток соединительной ткани/количество гепатоцитов	0,33 \pm 0,03	0,30 \pm 0,03	0,33 \pm 0,03	0,36 \pm 0,01

Таблица 3. Биохимические показатели печени контрольных крыс и крыс с экспериментальным жировым гепатозом ($M \pm m$; $n=12$)

Показатели	6-месячные крысы		21-месячные крысы	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Липиды, мг/г	18,9 \pm 1,5	52,3 \pm 1,9*	17,1 \pm 0,9	38,8 \pm 2,2*
Триглицериды, мг/г	0,36 \pm 0,05	0,77 \pm 0,09*	5,2 \pm 0,4	15,6 \pm 0,4*
Холестерин общий, мкмоль/г	3,8 \pm 0,2	8,0 \pm 0,4*	3,6 \pm 0,2	6,5 \pm 0,5*
Активность АЛТ, Ед/л	63,6 \pm 4,0	87,1 \pm 4,7*	68,6 \pm 4,3	65,0 \pm 4,9

Таблица 4. Показатели мультимастотной биоимпедансометрии печеночной ткани контрольных крыс и крыс с экспериментальным жировым гепатозом ($M \pm m$; $n=12$)

Возраст крыс, мес	Группа	Импеданс, Ом		Реактивное сопротивление, Ом		Коэф. дисперсии реактивного сопротивления
		10 ⁴ Гц	10 ⁶ Гц	10 ⁴ Гц	10 ⁶ Гц	
6	Контроль	1377 \pm 49	330 \pm 22	3236 \pm 148	787 \pm 55	4,1
	Опыт	2068 \pm 121*	480 \pm 55	5325 \pm 227*	1760 \pm 174*	3,0
21	Контроль	1900 \pm 91 [#]	398 \pm 12 [#]	4213 \pm 212 [#]	1002 \pm 33 [#]	4,2
	Опыт	2015 \pm 154	416 \pm 24	4061 \pm 191 [#]	1075 \pm 81 [#]	3,8

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с 6-месячными крысами.

Результаты БИМ показали, что у молодых крыс контрольной группы величины импеданса и реактивного сопротивления печеночной ткани были достоверно на 21–17 и 23–21% соответственно меньше как на низких, так и на высоких частотах тестирующего тока, чем у контрольных крыс старшей возрастной группы (табл. 4). Это может быть обусловлено возрастными изменениями печеночной ткани (увеличение содержания жира и соединительнотканых элементов). Однако межгрупповых различий коэффициентов дисперсии реактивного сопротивления не отмечалось, что свидетельствовало о сохранении способности клеток печени к поляризации при пропускании через них тестирующего тока.

Наиболее существенные изменения показателей БИМ при развитии ЖГ наблюдали у молодых крыс. Величина импеданса достоверно увеличивалась на 50–45%, а реактивного сопротивления — на 65–124% как на низких, так и на высоких частотах тестирующего тока. Аналогичный характер направленности изменений показателей БИМ отмечался и в группе подопытных крыс старшей возрастной группы, однако эти изменения не достигали статистически значимых величин. Характерно, что в обеих группах подопытных крыс отмечалось снижение коэффициента дисперсии реактивного сопротивления, однако у молодых животных это снижение было выражено в большей степени (см. табл. 4). Результаты БИМ-исследований печеночной ткани подопытных крыс свидетельствуют о том, что использованная экспериментальная модель ЖГ приводит к развитию выраженной жировой дистрофии печеночной ткани как у молодых (в большей степени), так и старых крыс. Об этом свидетельствует увеличение импеданса и реактивного сопротивления печеночной паренхимы, особенно на частоте 10 кГц, а также снижение коэффициента частотной дисперсии реактивного сопротивления.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Предложенная нами модель ЖГ на основе комбинированного (жироуглеводного) ВР у всех лабораторных крыс приводит к развитию выраженных морфологических, биохимических и биофизических признаков данной патологии. Наибольшей степени выраженности основные признаки ЖГ достигают у молодых животных. Показатель воспроизводимости ЖГ при использовании данной модели в течение 12 нед достигает 100%.

Обсуждение основного результата исследования

Проблема диагностики, лечения и профилактики ЖГ является одной из актуальных проблем современной медицины. Особое внимание клиницистов обращено на развитие начальных стадий данного заболевания у детей и лиц молодого возраста. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, отдаленные последствия развития ЖГ у молодых людей наиболее опасны и наименее прогнозируемы. С другой стороны, у молодых людей на начальных стадиях заболевания еще отсутствуют грубые нарушения морфофункционального состояния печеночной ткани, которые наблюдаются у лиц старшего возраста при развитии воспалительных и склеротических процессов (стеатогепатита и фиброза), а эффективность лечебных мероприятий наиболее высока. В этой связи возникает потребность в создании надежных экспериментальных моделей ЖГ, которые были бы максимально приближены к патогенетическим закономерностям развития данного заболевания у человека.

Цель нашей работы заключалась в том, чтобы создать простой и надежный способ моделирования ЖГ у крыс, который, с одной стороны, позволял бы с высокой эффективностью воспроизводить жировое перерождение печени, а с другой, по своим основным этиологическим и патогенетическим характеристикам, максимально бы соответствовал ЖГ, развивающемуся у человека при гиперкалорийном питании. Принципиально важным было подтвердить возможность воспроизведения основных патогномичных симптомов ЖГ на такой модели. Для этого нами был использован комплекс гистоморфометрических, биохимических и биофизических методов исследования. Мы разработали экспериментальную модель ЖГ, которая максимально отвечает данным требованиям. Для повышения эффективности воспроизведения ЖГ была использована комбинированная алиментарная модель. В ее основе — высококалорийный рацион питания с повышенным содержанием жиров и углеводов, поскольку в большинстве случаев именно такой рацион является причиной развития алиментарного ЖГ у людей.

В качестве дополнительного источника животных жиров мы использовали свиной смалец, который добавляли к основному корму, а также свежее свиное сало. Растительные жиры вводились в рацион в виде подсолнечного масла и семян подсолнечника. Дополнительным источником легкоусвояемых углеводов служили 10% раствор фруктозы и белый хлеб. В экспериментах на лабораторных крысах было показано, что добавка фруктозы усиливает отрицательное влияние рациона питания с высоким содержанием жиров на развитие стеатоза печени

и метаболизм липидов в целом [15]. Представлены новые данные о том, что фруктоза участвует в метаболизме липидов, способствует накоплению жира или уменьшает его элиминацию из печени [16].

Однако ни одна модель ЖГ алиментарного происхождения не может быть воспроизведена в полной мере, если предлагаемый животному корм не будет полностью потреблен. Для надежного воспроизведения модели ЖГ необходимо, чтобы показатель потребления корма приближался к своему максимуму — 100%. В этой связи мы ежедневно контролировали полноту потребления животными высококалорийного корма и при необходимости стимулировали этот процесс с помощью естественных пищевых аттрактантов.

Как известно, крысы относятся к животным, обладающим острым обонянием и вкусом. Поэтому с целью повышения поедаемости корма экспериментаторы часто прибегают к использованию различных ароматических добавок и усилителей вкуса, таких как глутамат натрия, ванилин и т.п. В нашей модели мы отказались от каких-либо искусственных пищевых аттрактантов, а использовали только естественные продукты и вещества. Так, сало является одним из естественных пищевых аттрактантов не только для крыс, но и других грызунов. Для повышения потребления корма животными мы брали только свежее сало с прослойками мяса и подвергали его легкому копчению. С той же целью белый хлеб давали в виде сухарей, которые непосредственно перед раздачей корма опрыскивали нерафинированным растительным маслом, а семена подсолнечника слегка поджаривали. В нашей модели ЖГ мы отдали предпочтение использованию 10% раствора фруктозы в чередовании с приемом обычной воды. Это было обусловлено тем, что (как показали наши предварительные наблюдения) при использовании растворов фруктозы высокой концентрации животные существенно снижали потребление не только сухих кормов, но и жидкости, что создавало угрозу нарушения водного баланса организма.

Все эти меры были успешно реализованы в нашей модели ЖГ. Они способствовали существенному увеличению потребления корма экспериментальными животными (коэффициент потребления корма достигал 97–100%) и обеспечивали поддержание нормального водного баланса организма. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что разработанная модель на основе ВР воспроизводит основные патогномичные симптомы ЖГ как у молодых (в большей степени), так и у взрослых крыс.

О наличии ЖГ свидетельствуют увеличение массы печени, ее бледноватый оттенок и мягкая консистенция. К морфометрическим признакам, которые указывают на наличие ЖГ и снижение функциональной активности печени, можно отнести гипертрофию гепатоцитов с одновременным снижением ядерно-цитоплазматического соотношения. Гипертрофия клеток связана с накоплением в цитоплазме многочисленных липидных включений. Также в печени этих крыс наблюдали появление крупных липидных капель, которые существенно изменяли структуру печени, замещали пустоты погибших гепатоцитов. У подопытных крыс достоверно снизилось количество двуядерных гепатоцитов и ядрышек в ядрах, что свидетельствует о снижении интенсивности внутриклеточных регенерационных процессов в паренхиме печени [17].

Гипоплазия ядрышек также свидетельствует о снижении белок-синтетической активности гепатоцитов [18]. Сеть синусоидов в печени подопытных крыс слабо выражена, что говорит о худшем кровенаполнении паренхимы печени, о деактивации трофической функции соединительной ткани в ней. Уменьшение количества и плотности расположения клеток соединительной ткани в печени подопытных крыс может указывать на снижение защитной функции стромы.

Возрастание концентрации липидов, холестерина и триглицеридов в ткани печени подопытных крыс свидетельствует о развитии ЖГ, который в дальнейшем может привести к стеатогепатиту и циррозу печени. При ожирении, вследствие увеличения массы висцерального жира, усиливается утилизация глюкозы, активируется липолиз и липогенез, что ведет к возрастанию поступления свободных жирных кислот в портальный кровоток, а затем и в печень. В печени часть свободных жирных кислот этерифицируется с образованием триглицеридов, а часть вступает в реакции β -окисления, затем в цикл Кребса с образованием аденозинтрифосфата. При большом количестве жирных кислот образуется избыток триглицеридов, холестерина и липопротеинов очень низкой плотности, увеличивается их содержание в крови, а также накопление в гепатоцитах [6]. Увеличение активности АЛТ в сыворотке крови молодых животных может свидетельствовать о разрушении и повреждении клеток [19]. Полученные нами данные об изменениях активности АЛТ подтверждаются клиническими исследованиями, в которых было выявлено более быстрое и значительное повышение активности этого фермента при заболеваниях печени, таких как вирусный гепатит, хроническое поражение печени и ЖГ. Активность АЛТ возрастает при повышении степени гепатоза [20].

Как известно, нормальная печеночная ткань состоит в основном из паренхиматозных клеток — гепатоцитов и небольшого количества соединительнотканых элементов, образующих ее строму. Она имеет высокую электропроводность и низкое сопротивление электрическому току. Жировая же ткань, напротив, относится к биологическим тканям, обладающим низкой электропроводностью и высоким электрическим сопротивлением. Такие различия биоэлектрических свойств печеночной и жировой ткани создают предпосылки для возможности идентификации накопления жира в печени методом БИМ. Очевидно, что при повышении содержания жира в печени при развитии ЖГ могут изменяться ее импедансометрические показатели, поскольку жир имеет очень высокое сопротивление электрическому току. В исследованиях ряда авторов показано, что метод БИМ позволяет определять не только количество жировой ткани, но и половые различия в ее свойствах и структуре [21]. Проведенные нами БИМ-исследования подтвердили, с одной стороны, высокую надежность разработанной модели ЖГ, а с другой — перспективность использования метода БИМ для диагностики жировой дистрофии печени.

В литературе имеется ряд работ, в которых описываются похожие модели ЖГ, но с некоторыми отличиями. Показано, что содержание мышей линии C57/BL6 в течение 8 нед на коммерческом корме (New Brunswick, NJ, USA) с 60% содержанием жира приводит к появлению ЖГ, о чем свидетельствуют наличие больших липидных

капель в печени, увеличение ее массы, возрастание активности АЛТ и т.д. [22]. Содержание крыс линии Wistar в течение 18 нед на рационе с 35% содержанием жира приводит к увеличению концентрации триглицеридов, холестерина в печени, вызывает гомоцистеинемия [23]. Диета, имеющая в своем составе свиное сало, кокосовое и оливковое масло (42% калорийности от суточного рациона), в течение 12 нед вызывает отложение триглицеридов в печени без развития ЖГ и фиброза [24]. Использование говяжьего жира в качестве источника жира (40% калорийности от суточного рациона) приводит к развитию ЖГ у крыс [25]. Показано, что избыток фруктозы или сахарозы в пищевом рационе также имеет свойство вызывать ЖГ у экспериментальных животных. Для развития ожирения печени обычно требуется не менее 8–24 нед (в зависимости от желаемого результата) содержания животных на диете с высокой концентрацией фруктозы [26]. Другие авторы для индукции ЖГ используют модели рациона, сочетающего большое количество жиров и углеводов, что точнее имитирует питание человека. Фруктозы в такой комбинированной высококалорийной диете может содержаться от 10 до 30%, а жира — от 20 до 40%. Выявлено, что после 16 нед такого рациона отмечались увеличение массы печени, депонирование липидов, воспаление, фиброз, а также высокая активность печеночных ферментов в крови [27].

Таким образом, в настоящее время разработан ряд экспериментальных моделей ЖГ, способных удовлетворить требования исследователей при решении конкретных научных задач, возникающих при изучении данной проблемы. Но при этом ни одна модель ЖГ не может на 100% быть экстраполированной на человека и каждая имеет свои особенности, что влияет на результат исследования. Все модели ЖГ не являются абсолютно стабильными и требуют тщательного отслеживания метаболических показателей печени во времени. Выбор оптимальной модели является одним из важных моментов в изучении ЖГ.

Разработанный и апробированный нами в условиях эксперимента способ моделирования ЖГ, основанный на использовании рациона питания с повышенным содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов, позволяет, с одной стороны, с высокой эффективностью воспроизводить жировое перерождение печени, а с другой — по своим основным этиологическим и патогенетическим характеристикам максимально соответствует данной патологии, развивающейся у людей разного возраста при высококалорийном питании. Важным преимуществом способа является то, что для повышения калорийности рациона используются только натуральные продукты питания, а также природные пищевые аттрактанты, обеспечивающие высокую степень потребления корма животными. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что молодые крысы наиболее подвержены неблагоприятному воздействию ВР питания и риску развития ЖГ. Это позволяет рекомендовать данный способ моделирования ЖГ к использованию в экспериментальной практике при изучении возрастных закономерностей развития данной патологии, особенно у лиц молодого возраста и детей, а также разработке новых методов профилактики и коррекции в клинической практике.

Ограничения исследования

К факторам, способным существенным образом повлиять на результаты в нашем исследовании, можно отнести: точность дозировки пищевых компонентов, физиологическое состояние животных во время эксперимента.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем мы планируем исследовать роль продуктов метаболизма аминокислоты триптофана в процессах коррекции ЖГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами модель ЖГ на основе комбинированного (жироуглеводного) высококалорийного рациона у всех лабораторных крыс приводит к развитию выраженных морфологических, биохимических и биофизических признаков данной патологии. Наибольшую степень выраженности основные патогномоничные признаки ЖГ достигают у молодых животных. Существенным преимуществом разработанной модели является простота ее реализации при полном исключении летальности животных; высокая степень соответствия по своим основным этиологическим и патогенетическим характеристикам ЖГ, развивающегося у человека при сверхкалорийном питании; относительно низкая стоимость исходных продуктов рациона (по сравнению с готовыми специальными кормами для животных); доступность всех составных компонентов предлагаемого нами экспериментального рациона. Животные питаются самостоятельно, дополнительного введения экспериментатором веществ перорально или иными путями не требуется, что исключает возникновение стрессовых реакций. Используемый рацион обеспечивает высокую степень поедаемости корма животными и поддержание нормального водного баланса организма. Показатель воспроизводимости ЖГ при использовании данной модели в течение 12 нед достигает 100%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины» (№ 0119U103965). Также эта работа частично поддержана из средств НАН Украины для поддержки развития приоритетных направлений исследований СРН (№ 0118U007344).

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

Участие авторов. Янко Р.В. — концепция и дизайн исследования; получение, анализ данных; написание статьи; Чака Е.Г. — получение, анализ данных; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Зинченко А.С. — интерпретация результатов; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Сафонов С.Л. — получение, анализ данных; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Левашов М.И. — концепция и дизайн исследования; написание 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

- Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):245-250. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-245>
- Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):639-652. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>
- Li B, Zhang C, Zhan Y-T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2784537>
- Tanaka N, Kimura T, Fujimori N, et al. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World J Gastroenterol*. 2019;25(2):163-177. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.163>
- Kim SH, Lim Y, Park JB, et al. Comparative study of fatty liver induced by methionine and choline-deficiency in C57BL/6N mice originating from three different sources. *Lab Anim Res*. 2017;33(2):157-164. doi: <https://doi.org/10.5625/lar.2017.33.2.157>
- Cai-Yu Lian, Zhen-Zhen Zhai, Zi-Fa Li, et al. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*. 2020;330:109-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109199>
- Massart J, Begrich K, Moreau C, et al. Role of nonalcoholic fatty liver disease as risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Transl Res*. 2017;3(1):212-232. doi: <https://doi.org/10.18053/jctres.03.2017S1.006>
- Wahlang B, Beier L, Clair HB, et al. Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):343-360. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623312468517>
- Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., и др. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. — 2015. — Т. 14. — №2. — С. 34-39. [Leshchenko DV, Kostyuk NV, Belyakova MB, et al. Diyeticheski indutsirovannyye zhivotnyye modeli metabolicheskogo sindroma (OZOR LITERATURY). *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;14(2):34-39. (in Russ.)].
- Rudski Z, Szczudrawa J, Stachura J. Morphometry of normal, regenerating and cancerous hepatocytes. *Folia Histochem Cytobiol*. 1999;27(3):141-148.
- Янко Р.В., Чака Е.Г., Литовка И.Г., Левашов М.И. Морфологические изменения печени крыс разного возраста после введения хлорида магния // Журнал Белорусского государственного университета. Биология. — 2019. — №3. — С. 40–48 [Yanko RV, Chaka EG, Litovka IG, Levashov MI. Morfologicheskiye izmeneniya pecheni krys raznogo vozrasta posle vvedeniya khlorida magniya. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2019;3:40-48. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33581/2521-1722-2019-3-40-48>
- Данилов Р.К. Руководство по гистологии. Том II. — Санкт-Петербург: СпецЛит; 2011. [Danilov RK. *Rukovodstvo po gistologii*. Tom II. St. Petersburg: SpecLith; 2011. (in Russ.)].
- Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. — М.: Наука; 2009. [Nikolayev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. *Bioimpedatsnyy analiz sostava tela cheloveka*. Moscow: Nauka, 2009. (in Russ.)].
- Kneeman JM, Misdrji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):199-207. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283X11430859>
- Crescenzo R, Bianco F, Coppola P, et al. Fructose supplementation worsens the deleterious effects of short-term high-fat feeding on hepatic steatosis and lipid metabolism in adult rats. *Exp Physiol*. 2014;99(9):1203-1213. doi: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079632>
- DiStefano JK. Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(11):2079-2090. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03390-0>
- Романова Л.П., Малышев И.И. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс // Вестник Чувашского университета. — 2011. — №3. — С. 398-402. [Romanova LP, Malyshev II. Rol' dvuyadernykh hepatotsitov v regeneratsii pecheni posle mekhanicheskoy travmy v rannem ontogeneze u krys. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2011; 3:398-402. (In Russ.)].
- Boisvert F, van Koningsbruggen S, Navascués J, Lamond AI. The multifunctional nucleolus. *Mol Cell Biol*. 2007;27(7):574-585. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm2184>
- Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology*. 2014;147(4):765-783. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.018>
- Hadizadeh F, Faghihmani E, Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):11-26. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i2.11>
- Ohmine Y, Morimoto T, Kinouchi Y, et al. Basic study of new diagnostic modality according to non-invasive measurement of the electrical conductivity of tissues. *J Med Invest*. 2004;51(3-4):218-225. doi: <https://doi.org/10.2152/jmi.51.218>
- Kirpich IA, Gobejishvili LN, Bon Homme M, et al. Integrated hepatic transcriptome and proteome analysis of mice with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2011;22(1):38-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.009>
- Bravo E, Palleschi S, Aspichueta P, et al. High fat diet-induced non alcoholic fatty liver disease in rats is associated with hyperhomocysteinemia caused by down regulation of the transsulphuration pathway. *Lipids Health Dis*. 2011;10:60. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-60>
- Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol*. 2006;36(3):485-501. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.1.01909>
- Hsu C-L, Wu C-H, Huang S-L, Yen G-C. Phenolic Compounds Rutin and o-Coumaric Acid Ameliorate Obesity Induced by High-Fat Diet in Rats. *J Agric Food Chem*. 2009;57(2):425-431. doi: <https://doi.org/10.1021/jf802715t>
- Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2018;68(5):1063-1075. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>
- Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(1):51-64. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181feb90a>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Янко Роман Васильевич**, к.б.н. [Roman V. Yanko, PhD in biology]; адрес: 01024, Украина, Киев, ул. Богомольца, д. 4 [address: 4 Bogomolets Street, 01024 Kiev, Ukraine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-7517>; eLibrary SPIN: 7701-2184; e-mail: biolag@ukr.net

Чака Елена Георгиевна, к.б.н. [Elena G. Chaka, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>; eLibrary SPIN: 9509-2563; e-mail: lenchaka@ukr.net

Зинченко Анастасия Сергеевна, аспирант [Anastasia S. Zinchenko, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4824-7689>; e-mail: anastazi.de.resto@gmail.com

Сафонов Сергей Леонидович [Sergey L. Safonov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4785-0315>; e-mail: sersaffiz@gmail.com

Левашов Михаил Иванович, д.м.н. [Mikhail I. Levashov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>; eLibrary SPIN: 7467-9830; e-mail: levashov@biph.kiev.ua

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Янко Р.В., Чака Е.Г., Зинченко А.С., Сафонов С.Л., Левашов М.И. Особенности моделирования жирового гепатоза у крыс разного возраста на основе высококалорийного рациона // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 387-397. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12789>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yanko RV, Chaka EG, Zinchenko AS, Safonov SL, Levashov ML. Features of modeling fatty liver disease in rats of different ages based on a high-calorie diet. *Obesity and metabolism*. 2020;18(4):387-397. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12789>

ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НИЗКИХ УРОВНЕЙ ВИТАМИНА D ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



© Е.А. Пигарова*, Л.К. Дзеранова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Дефицит и недостаточность витамина D являются широко распространенными лабораторными отклонениями в медицине, но их частота при эндокринных заболеваниях в целом не изучена.

Цель. Целью данного исследования было провести сравнительную оценку уровня витамина D у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), центральным гиперкортицизмом (болезнью Иценко–Кушинга) и акромегалией.

Материалы и методы. Общий 25(OH)D определяли иммунохемилюминесцентным методом (лаборатория участвует в программе DEQAS). Все пациенты имели скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин, не принимали добавки витамина D в течение предыдущего месяца.

Результаты. В исследование были включены 365 пациентов, которые после применения критериев включения/исключения были разделены на основные группы исследования: 33 пациента с сахарным диабетом 2 типа, 23 пациента с ПГПТ, 68 пациентов с болезнью Иценко–Кушинга, 22 пациента с акромегалией и 141 практически здоровый пациент. Значимо более низкие уровни витамина D были обнаружены у пациентов с сахарным диабетом (14,8 нг/мл), акромегалией (14,9 нг/мл), болезнью Иценко–Кушинга (14,6 нг/мл) и ПГПТ (15,9 нг/мл) по сравнению с группой здоровых пациентов (18,8 нг/мл).

Заключение. Результаты исследования демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D не только в группах пациентов с хроническими заболеваниями, но и среди практически здоровых пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для устранения причин высокого дефицита витамина D при описанных эндокринных заболеваниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; 25(OH)D; холекальциферол; паратгормон; ПТГ; акромегалия; болезнь Иценко–Кушинга; сахарный диабет 2 типа; первичный гиперпаратиреоз.

HIGH PREVALENCE OF LOW VITAMIN D LEVELS IN ENDOCRINE DISORDERS

© Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Vitamin D deficiency and insufficiency are widespread medical abnormalities, but their frequency in endocrine diseases has generally not been studied.

AIM: To provide a comparative assessment of vitamin D levels in patients with diabetes mellitus type 2, primary hyperparathyroidism (PHPT), central hypercortisolism (Cushing's disease; CD) and acromegaly.

MATERIALS AND METHODS: Total 25(OH)D was determined using the immunochemiluminescent method (the laboratory participates in the DEQAS program). All patients had GFR > 60 ml/min, no history of use of vitamin D supplementation within previous month.

RESULTS: The study included 365 patients who, after applying the inclusion/exclusion criteria, were divided into 5 main research groups: 33 patients with diabetes mellitus type 2, 23 patients with PHPT, 68 patients with CD, 22 patients with acromegaly, and 141 apparently healthy patients. Significantly low levels of vitamin D were found in patients with diabetes mellitus type 2 (14.8 ng/ml), acromegaly (14.9 ng/ml), CD (14.6 ng/ml), and PHPT (15.9 ng/ml) compared with a group of otherwise healthy patients (18.8 ng/ml).

CONCLUSION: The results of the study demonstrate a high prevalence of vitamin D deficiency not only in groups of patients with chronic diseases, but also among practically healthy patients. Further studies are needed to address the causes of high vitamin D deficiency in the described endocrine diseases.

KEYWORDS: vitamin D; 25(OH)D; cholecalciferol; parathyroid hormone; PTH; acromegaly; Cushing's disease; type 2 diabetes mellitus; primary hyperparathyroidism.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Роль витамина D в здоровье костей хорошо известна, поскольку дефицит витамина D является причиной большинства случаев рахита и остеопороза, а также ускоряет потерю костной массы и развитие остеопороза у пожилых людей. Доклинические данные свидетельствуют о том, что недостаточность витамина D может иметь внескелетные эффекты и предрасполагать ко многим заболеваниям [1].

Витамин D синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей солнца, также его получают из пищи, особенно жирной рыбы. Для активации он проходит два гидроксилирования: первое — в печени, до 25-гидроксивитамина D ($25(\text{OH})\text{D}$), второе — в почках, до 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Активная форма витамина D, кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), является по всем своим характеристикам стероидным гормоном. Кальцитриол может проникать в клетку, связываться с рецептором к витамину D (VDR), а затем со специфическими регуляторными участками генома. Производство $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), подавляется кальцием и фактором роста фибробластов 23 (FGF23) [2].

Экстраклеточный синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ происходит под влиянием цитокинов и важен для паракринной регуляции различных процессов в организме. Биохимические и генетические данные ясно демонстрируют, что эндокринная система витамина D может регулировать порядка 300 генов в организме, при этом в основном гены, не связанные с кальциевым или костным гомеостазом, а участвующие в пролиферации и дифференцировке клеток, влияющих на функции иммунной, мышечной, сердечно-сосудистой и других систем [3]. В то же время на метаболизм витамина D оказывают влияние многие гормональные факторы, что может иметь патогенетическое значение в развитии как самих этих заболеваний, так и осложнений [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования — изучить статус витамина D и параметры кальций-фосфорного обмена у пациентов с эндокринными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Сентябрь–октябрь 2014 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование включены пациенты, которым определялись $25(\text{OH})\text{D}$ и ПТГ по данным лабораторной системы учреждения в сентябре и октябре 2014 г. ($n=365$). Пациенты были разделены по группам исследования, согласно критериям включения и исключения.

Популяция 1.

Критерии включения: сахарный диабет 2 типа.

Критерии исключения: первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия.

Популяция 2.

Критерии включения: ПГПТ.

Критерии исключения: сахарный диабет 2 типа, болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия.

Популяция 3.

Критерии включения: болезнь Иценко–Кушинга.

Критерии исключения: сахарный диабет 2 типа, ПГПТ, акромегалия.

Популяция 4.

Критерии включения: акромегалия.

Критерии исключения: сахарный диабет 2 типа, ПГПТ, болезнь Иценко–Кушинга.

Популяция 5: практически здоровые пациенты (контроль).

Критерии исключения: акромегалия, сахарный диабет 2 типа, ПГПТ, болезнь Иценко–Кушинга.

Критерии исключения, общие для всех популяций:

1) уровень креатинина крови более 100 мкмоль/л; 2) скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²; 3) прием препаратов активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол) в течение 1 мес до взятия анализа крови; 4) применение препаратов лечения остеопороза (стронция ранелат, деносумаб, золедроновая кислота, ибандроновая кислота, алендроновая кислота).

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

Формирование выборки проводилось сплошным методом.

Дизайн исследования

Одноцентровое поперечное наблюдательное сравнительное нерандомизированное исследование.

Методы

Клинические данные пациентов, критерии включения и исключения были проанализированы из электронной истории болезни и выписных эпикризов. Лабораторное исследование проводилось следующими методами: общий $25(\text{OH})\text{D}$ — иммунохемилюминесцентный метод, участвующий в программе внешнего контроля качества определения DEQAS (Liason DiaSorin, Франция), ПТГ, остеокальцин, С-терминальный телопептид коллагена 1 типа — иммуноэлектрохемилюминесцентный метод (ELECSYS Roche, Франция), общий кальций, ионизированный кальций, креатинин, фосфор — на автоматическом биохимическом анализаторе (ARCHITECT c8000 Abbott, США) с помощью коммерческих наборов.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью применения пакета программ Statistica v.13 (Statsoft, США). Для представления данных использовались медиана (Me), а также 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Для оценки корреляции между параметрами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления различий 2 групп по количественным признакам при-



Рисунок 1. Сравнение уровней 25(OH)D сыворотки крови у пациентов с акромегалией, болезнью Иценко–Кушинга, первичным гиперпаратиреозом, сахарным диабетом 2 типа и группы контроля (U-тест Манна–Уитни).

менялся U-критерий Манна–Уитни, по качественным — двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости принимался за $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол №22 от 27.10.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Не было получено различий между группами по половому составу ($p > 0,05$).

Статус витамина D у пациентов с эндокринными заболеваниями и группы контроля

По данным исследования, в группе контроля медиана уровня общего 25(OH)D в сыворотке крови составила 18,8 нг/мл. У пациентов с эндокринными заболеваниями уровни 25(OH)D были статистически значимо ниже, чем в группе контроля (рис. 1) — для всех попарных сравнений с учетом поправки Бонферрони $p < 0,05$.

Частота выраженного дефицита (0–9,9 нг/мл), дефицита (10–19,9 нг/мл), недостаточности (20–29,9 нг/мл) и адекватных уровней 25(OH)D (30–100 нг/мл) сыворотки

крови у пациентов с акромегалией, болезнью Иценко–Кушинга, первичным гиперпаратиреозом, сахарным диабетом 2 типа и группы контроля представлена на рисунке 2.

Состояние кальций-фосфорного обмена в группе контроля

У пациентов из группы контроля отмечено повышение концентрации ПТГ у 29,8% (42/141) пациентов, что отражает декомпенсацию кальций-фосфорного обмена с развитием вторичного гиперпаратиреоза. Корреляционный анализ по Спирмену показал наличие обратной зависимости 25(OH)D vs ПТГ ($r = -0,31$; $p = 0,0002$), а также для 25(OH)D vs фосфор ($r = -0,34$; $p = 0,02$), и прямую зависимость для 25(OH)D vs C-терминальный телопептид коллагена 1 типа (CTX) ($r = 0,51$; $p = 0,03$).

Состояние кальций-фосфорного обмена в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа

У 18,2% (6/33) пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлено повышение концентрации ПТГ. При сравнении с группой контроля частота повышения ПТГ статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). При этом корреляционный анализ по Спирмену показал наличие обратной зависимости 25(OH)D vs ПТГ ($r = -0,60$; $p = 0,0002$), а также прямую зависимость для 25(OH)D vs остеокальцин ($r = 0,37$; $p = 0,04$).

Таблица 1. Демографические и клиничко-anamнестические характеристики пациентов исследования

Характеристика	Сахарный диабет 2 типа	Первичный гиперпаратиреоз	Болезнь Иценко–Кушинга	Акромегалия	Контроль
Количество человек в группе	n=33	n=23	n=68	n=22	n=141
Пол:					
мужской	5 (15%)	2 (9%)	13 (19%)	2 (9%)	24 (17%)
женский	28 (85%)	21 (91%)	55 (81%)	20 (91%)	117 (83%)
Активная стадия заболевания	33 (100%)	23 (100%)	27 (40%)	22 (100%)	-
Возраст, лет	60 [55; 67]	58 [44; 65]	41 [31; 52]	51 [45,5; 59,5]	54 [35; 63]

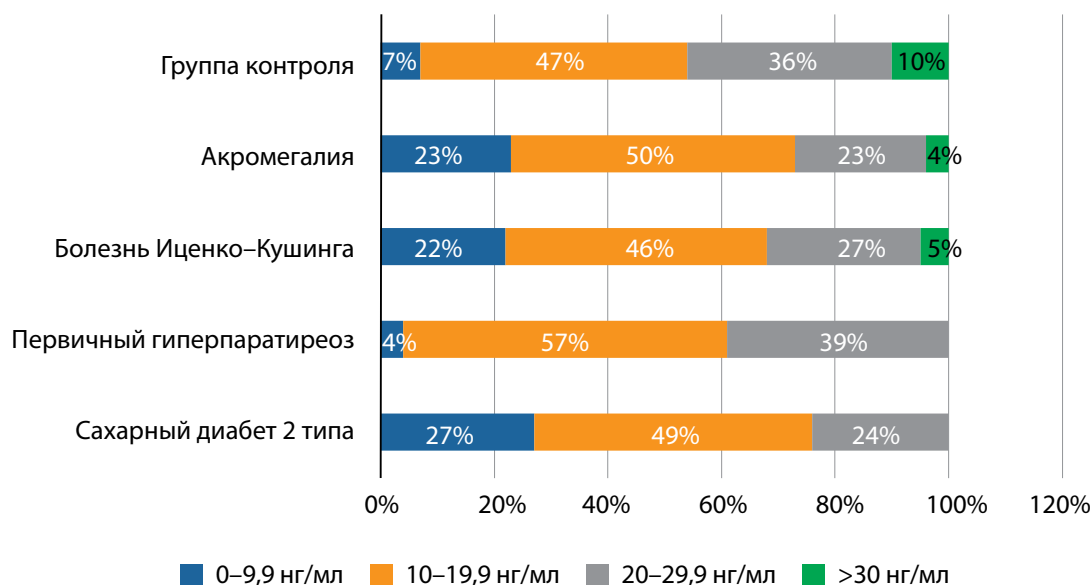


Рисунок 2. Частота выраженного дефицита (0–9,9 нг/мл), дефицита (10–19,9 нг/мл), недостаточности (20–29,9 нг/мл) и адекватных уровней 25(OH)D (30–100 нг/мл) сыворотки крови у пациентов с акромегалией, болезнью Иценко–Кушинга, первичным гиперпаратиреозом, сахарным диабетом 2 типа и группы контроля.

Таблица 2. Параметры кальций-фосфорного обмена и маркеры костного метаболизма у пациентов с акромегалией, болезнью Иценко–Кушинга, первичным гиперпаратиреозом, сахарным диабетом 2 типа и группы контроля

	Сахарный диабет 2 типа (n=33)	Первичный гиперпаратиреоз (n=23)	Болезнь Иценко–Кушинга (n=68)	Акромегалия (n=22)	Контроль (n=141)
25(OH)D, нг/мл	14,8 [9,3; 18,5]	15,9 [13; 24,6]	14,6 [10,5; 21,5]	14,9 [12,2; 21,2]	18,8 [14,1; 24,6]
ПТГ, пг/мл	44,2 [30,1; 56,8]	100,7 [77,4; 145,2]	39,7 [31,0; 52,0]	40,8 [30,7; 52,1]	46,5 [32,7; 69]
Общий кальций, ммоль/л	2,38 [2,34; 2,5]	2,6 [2,5; 2,74]	2,37 [2,3; 2,44]	2,36 [2,30; 2,46]	2,33 [2,26; 2,46]
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,14 [1,12; 1,19]	1,22 [1,15; 1,29]	1,14 [1,1; 1,17]	1,11 [1,07; 1,14]	1,11 [1,07; 1,15]
Фосфор, ммоль/л	1,16 [0,98; 1,22]	0,86 [0,80; 0,92]	1,10 [1,0; 1,25]	1,29 [1,27; 1,41]	1,11 [0,99; 1,28]
Остеокальцин, нг/мл	22,5 [11,9; 33,1]	28,8 [21,9; 43,4]	10,8 [6,2; 20,5]	27,5 [23,1; 33,8]	19,7 [17,1; 29,6]
C-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTX), нг/мл	0,405 [0,310; 0,454]	0,423 [0,386; 0,705]	0,473 [0,200; 0,620]	0,620 [0,500; 0,660]	0,530 [0,467; 0,722]

Состояние кальций-фосфорного обмена в группе пациентов с первичным гиперпаратиреозом

У пациентов с ПГПТ в 100% случаев отмечено повышение уровня ПТГ, что являлось определяющим в постановке диагноза. При проведении корреляционного анализа по Спирмену показано отсутствие каких-либо зависимостей для 25(OH)D относительно изучавшихся маркеров. Тогда как ПТГ был связан отрицательной зависимостью по отношению к уровню фосфора крови ($r=-0,64$; $p=0,02$) и положительной по отношению к уровню общего кальция крови ($r=0,48$; $p=0,03$) и CTX ($r=0,66$, $p=0,02$).

Состояние кальций-фосфорного обмена в группе пациентов с болезнью Иценко–Кушинга

При болезни Иценко–Кушинга вторичный гиперпаратиреоз выявлен у 23,5% (16/68). При сравнении с группой контроля частота повышения ПТГ статистически значимо не отличалась ($p>0,05$). При этом корреляционный анализ по Спирмену показал наличие обратной зависимости 25(OH)D vs ПТГ ($r=-0,31$; $p=0,01$) и ПТГ vs фосфор ($r=-0,30$; $p=0,049$).

В активной фазе болезни, при наличии высоких концентраций кортизола в крови, пациенты отличались еще более низкими уровнями 25(OH)D — 13,5 [9,57; 17,5]

vs 20,2 [11,5; 26,1] нг/мл ($p=0,004$) и сравнительно более высокими уровнями общего кальция крови — 2,39 [2,32; 2,44] vs 2,3 [2,24; 2,4] ммоль/л ($p=0,008$).

Состояние кальций-фосфорного обмена в группе пациентов с акромегалией

У пациентов с акромегалией вторичный гиперпаратиреоз встречался в 9% (2/22) случаев. При сравнении с группой контроля частота повышения ПТГ статистически значимо не отличалась ($p>0,05$). При проведении корреляционного анализа по Спирмену показано наличие обратной зависимости 25(OH)D vs ПТГ ($r=-0,49$; $p=0,02$), без выявления других взаимосвязей 25(OH)D или ПТГ с другими параметрами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки пациентов с болезнью Иценко–Кушинга является несколько ограниченной, что определяется уменьшенной долей пациентов, имеющих активную стадию заболевания. Также в исследовании не проводился анализ множественных лекарственных факторов, помимо препаратов витамина D, которые потенциально могут приводить к нарушению всасывания/метаболизма витамина D.

Сопоставление с другими публикациями

Диагностика дефицита витамина D, согласно действующим национальным, а также международным клиническим рекомендациям, основана на определении уровня 25(OH)D в сыворотке крови, и адекватными принято считать уровни 25(OH)D ≥ 30 нг/мл; уровень 25(OH)D в сыворотке крови <20 нг/мл расценивается как дефицит витамина D, диапазон 20–29 нг/мл трактуется как недостаточная обеспеченность организма витамином [1, 2]. В РФ проведен ряд исследований, результаты которых согласуются с мировыми данными и подтверждают повсеместную распространенность низких уровней витамина D среди населения страны, которые встречаются с частотой от 56 до 100% [3]. В связи с этим 90% распространенность дефицита и недостаточности у практически здоровых лиц в нашем исследовании с медианой 25(OH)D 18,8 нг/мл даже в период отсутствия неблагоприятного сезонного влияния дефицита инсоляции не является удивительной.

Среди практически здоровых лиц выявлена высокая частота вторичного гиперпаратиреоза — 30%, что является лабораторным подтверждением декомпенсации кальций-фосфорного обмена на фоне дефицита витамина D, что также доказывается наличием отрицательной корреляции между 25(OH)D и ПТГ. В генезе вторичного гиперпаратиреоза участвует в том числе кальций [4, 5]. Низкий уровень потребления кальция с пищей требуется для поддержания кальций-фосфорного обмена, более интенсивной активации витамина D в почках под действием ПТГ, а также стимуляции остеокластов по резорбции костной ткани и, таким образом, мобилизации кальция для общей циркуляции. Влияние низких уровней 25(OH)D на костный метаболизм подтверждается наличием высокой степени корреляции витамина D и уровней СТХ, основного показателя интенсивности процессов резорбции, опосредован-

ных функцией остеокластов [6]. В данном исследовании мы не оценивали количество потребляемого кальция, что несколько ограничивает интерпретацию данных о том, в каком проценте случаев ведущим фактором является именно низкий уровень витамина D.

Сахарный диабет 2 типа характеризуется нарушением функции β -клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентностью, высокой частотой ожирения и системным воспалением, и есть данные, что витамин D модулирует эти механизмы [7]. Описана потенциальная роль аномального статуса витамина D в нарушении углеводного обмена. В исследованиях на животных и людях было продемонстрировано, что дефицит витамина D пагубно влияет на синтез и секрецию инсулина [8]. В настоящем исследовании мы получили статистически значимо более низкие уровни витамина D в крови относительно практически здоровой популяции — медиана 14,8 нг/мл у лиц с наличием сахарного диабета 2 типа. При этом декомпенсация кальций-фосфорного обмена в виде вторичного гиперпаратиреоза отмечалась у 18,2%, что статистически не отличалось от частоты этого нарушения в группе контроля. Характерная обратная зависимость 25(OH)D и ПТГ была более выражена, чем в группе контроля ($r=-0,60$ vs $r=-0,31$). Эти данные по высокой распространенности дефицита витамина D у лиц с сахарным диабетом 2 типа подтверждают данные проведенных ранее исследований [9], что может быть следствием высокой частоты ожирения у пациентов данной группы, что обуславливает снижение уровня витамина D как вследствие объемного разведения (количество циркулирующей крови увеличено у лиц с ожирением), так и частичной секвестрации витамина D в адипоцитах [10, 11]. Коррекция же уровня витамина D у лиц с сахарным диабетом 2 типа подтверждает положительный эффект витамина D на углеводный обмен и уменьшение системного/сосудистого воспаления [12].

ПГПТ и дефицит витамина D — частые состояния из-за широкого внедрения лабораторного тестирования на паратгормон, кальций и 25(OH)D. Многие исследования демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D при ПГПТ, что также продемонстрировано и в настоящей работе. Медиана уровня 25(OH)D в крови при ПГПТ была значимо ниже таковой у группы контроля (15,9 vs 18,8 нг/мл). Предполагается, что более низкие уровни витамина D при ПГПТ возникают из-за ускоренного превращения 25-гидроксивитамина D в кальцитриол или в неактивные 24-гидроксилированные соединения [13, 14]. Витамин D при ПГПТ также участвует во многих патофизиологических процессах при этом заболевании, таких как метаболизм липидов и глюкозы, прогрессирование костных и кардиометаболических осложнений [13]. В связи с чем многими профессиональными сообществами включена в клинические рекомендации по гиперпаратиреозу рекомендация по необходимости восполнения дефицита витамина D [15]. Несколько эпидемиологических исследований подтвердили, что нативный витамин D (холекальциферол) хорошо переносится и безопасен для лиц с дефицитом витамина D при ПГПТ. Коррекция дефицита снижает гиперпаратгормонемия, не оказывает симптоматического воздействия на кальциурию и, что особенно важно, улучшает костный и функциональный статус пациентов [14].

Болезнь Иценко–Кушинга является одним из вариантов эндогенного гиперкортицизма вследствие гиперпродукции адренокортикотропного гормона аденомой гипофиза, кортикотропиномой. Данные ранних работ, посвященных влиянию избытка глюкокортикоидов на метаболизм витамина D, весьма противоречивы, что обусловлено высокой гетерогенностью исследуемых групп. В 1986 г. Kuga и соавт. показали, что среди лиц с синдромом Иценко–Кушинга и выраженной остеопенией наблюдались более высокие значения концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сравнении с пациентами без остеопении и группой контроля; это было объяснено повышенной кальциурией, которая вызывала повышение ПТГ и, соответственно, синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [16]. Дефицит витамина D часто выявляется при состояниях гиперкортицизма, причинами чего могут служить ожирение, а также нарушения метаболизма витамина в сторону катаболических реакций, развивающиеся на фоне избытка глюкокортикоидов. Так, в экспериментальных работах дексаметазон повышал почечную экспрессию 24-гидроксилазы, а при назначении преднизолона ингибируется активность 25-гидроксилазы [17, 18]. В нашей работе также подтверждаются более низкие уровни витамина D у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга, чем у практически здоровых лиц — $14,6$ vs $18,8$ нг/мл ($p < 0,05$) с декомпенсацией кальций-фосфорного обмена в сторону вторичного гиперпаратиреоза у практически четверти пациентов, что было сопоставимо с данными группы контроля ($p > 0,05$). Так же, как и у группы контроля, выявлена отрицательная обратная связь уровня витамина D с уровнем ПТГ ($r = -0,30$). Отличия в активной фазе заболевания подтверждают роль глюкокортикоидов в реализации дефицита витамина D у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга.

Опубликованные результаты экспериментальных работ указывают на то, что гормон роста, стойко повышенный при акромегалии, способен стимулировать выработку $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. При введении крысам гормона роста в течение 10 дней наблюдались значимое повышение почечной конверсии $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и снижение конверсии в $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ [16, 19]. Показано значимое повышение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у здоровых мужчин при терапии фармакологическими дозами гормона роста и в исследованиях у пациентов с акромегалией гипофизарного генеза. Кроме того, несколькими коллективами исследователей было показано, что инсулиноподобный фактор роста 1 типа (ИФР-1) напрямую стимулирует продукцию $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ почечными клетками, независимо от гормона роста, и повышает концентрацию циркулирующего $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [20, 21]. Таким образом, предполагается, что повышение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при акромегалии имеет ПТГ-независимый характер и наиболее вероятно обусловлено активацией 1α -гидроксилазы, опосредованной высокими уровнями ИФР-1.

В нашей работе все пациенты исследования были в активной фазе заболевания с повышенными уровнями ИФР-1. Медиана уровней $25(\text{OH})\text{D}$ была значимо ниже, чем в группе контроля, — $14,9$ vs $18,8$ нг/мл, а вторичный гиперпаратиреоз встречался в 9% случаев, что статистически не отличалось от частоты в группе контроля. Обратная зависимость $25(\text{OH})\text{D}$ и ПТГ также вы-

являлась с хорошими показателями наклона кривой ($r = -0,49$; $p = 0,02$), но данных за повышенную активацию витамина D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в виде повышенного уровня кальция крови не получено.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является его ретроспективный дизайн.

Выводы

1. Выявлена высокая распространенность дефицита и недостатка витамина D в группе практически здоровых пациентов в период отсутствия неблагоприятного сезонного влияния дефицита инсоляции.
2. Наличие хронических эндокринных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, ПГПТ, болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия, связано со значимо более низкими уровнями витамина D в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования подтверждают высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D в общей популяции. При эндокринных заболеваниях, таких как сахарный диабет 2 типа, первичный гиперпаратиреоз, болезнь Иценко–Кушинга и акромегалия, выявлена еще большая распространенность низких уровней витамина D, что обуславливает необходимость целенаправленного скрининга и при необходимости диетической коррекции и лечебно-профилактических вмешательств. Витамин D_3 выпускается в различных формах (водный и масляный раствор, капсулы, таблетки) и дозировках.

Представителем нативного витамина D в виде масляного раствора является Детримакс® Актив, содержащий в 1 капле 500 МЕ холекальциферола. Детримакс® Актив обладает удобным помповым дозирующим устройством, позволяющим точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон с препаратом, что снижает возможность его проливания. Помпа-дозатор делает невозможным случайное увеличение дозы, что является существенной проблемой других препаратов, имеющих стандартную пластиковую капельницу. Детримакс® также представлен таблетированными формами, содержащими 1000 МЕ и 2000 МЕ витамина D_3 в одной таблетке. Таблетки имеют разделительные риски и удобны в применении.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
2. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №4. — С. 403-408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Rheumatol Sci Pract*. 2015;53(4):403-408. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>
3. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 15-20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;21(3):15-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteop10038>
4. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза — новый взгляд на известную проблему // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. — 2019. — Т. 3. — №10-2. — С. 102-106. [Pigarova EA, Povalyayeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Rol' vitamina D v profilaktike i lechenii osteoporoz — novyi vzglyad na izvestnuyu problem. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(10-2):102-106. (In Russ.)].
5. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2019. — №3. — С. 40-45. [Pigarova EA, Povalyayeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Rol' vitamina D dlya profilaktiki i lecheniya rakhita u detei. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;3:40-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.3.190582>
6. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы Эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392-426. [Mel'nicenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2018;63(6):392-426. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
7. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 90-101. [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteop2017390-101>
8. Alvarez JA, Ashraf A. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/351385>
9. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-1428. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0962>
10. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):389-394. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>
11. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
12. Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, et al. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2005-2011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3465>
13. Vélayoudom-Céphise FL, Wémeau JL. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(2):153-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.022>
14. Souberbielle JC, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):165-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.04.008>
15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2017;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
16. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., и др. Особенности метаболизма витамина D при гиперкортицизме и акромегалии // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №6. — С. 444-450. [Povalyayeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, et al. Vitamin D metabolism in hypercorticism and acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2020;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12099>
17. Kurahashi I, Matsunuma A, Kawane T, et al. Dexamethasone Enhances Vitamin D-24-Hydroxylase Expression in Osteoblastic (UMR-106) and Renal (LLC-PK1) Cells Treated with 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Endocrine*. 2002;17(2):109-118. doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:17:2:109>
18. Khomenko AV. Cholecalciferol hydroxylation in rat hepatocytes under the influence of prednisolone. *Ukr Biochem J*. 2013;85(3):90-95. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj85.03.090>
19. Fontaine O, Pavlovitch H, Balsan S. 25-hydroxycholecalciferol metabolism in hypophysectomized rats. *Endocrinology*. 1978;102(6):1822-1826. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-102-6-1822>
20. Shah R, Licata A, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature. *Pituitary*. 2012;15(S1):17-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0286-8>
21. Condamine L, Menaa C, Vztovnsnik F, et al. Local action of phosphate depletion and insulin-like growth factor 1 on in vitro production of 1,25-dihydroxyvitamin D by cultured mammalian kidney cells. *J Clin Invest*. 1994;94(4):1673-1679. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117512>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Высокая распространенность низких уровней витамина D при эндокринных заболеваниях // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 398-405. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12799>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Dzeranova LK. High prevalence of low vitamin D levels in endocrine disorders. *Obesity and metabolism*. 2020;18(4):398-405. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12799>

РИСКИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО НЕЗДОРОВЬЯ ПРИ АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ



© М.Б. Лясникова, Н.А. Белякова*, И.Г. Цветкова, А.А. Родионов, Н.О. Милая

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Обоснование. Алиментарно-конституциональное ожирение, ввиду его высокой распространенности, является ключевой проблемой современной медицины. Однако не всякое ожирение сопровождается развитием метаболических нарушений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности. В связи с этим актуальным является изучение рисков метаболического нездоровья при ожирении.

Цель. Выявить факторы, повышающие риск развития метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении.

Методы. У пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением проведены оценка антропометрических данных (индекса массы тела, объемов талии и бедер и их соотношения), уровня артериального давления, результатов лабораторных исследований (глюкоза, инсулин, индексы инсулинорезистентности, лептин, холестерин и фракции, триглицериды, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза), состава тела методом биоимпеданса, анкетирование по особенностям питания и физической активности.

Результаты. В зависимости от метаболического здоровья пациенты были разделены на две группы: основная группа — метаболически нездорового ожирения (МНЗО) — 241 человек (средний возраст $41 \pm 12,09$ года, давность ожирения $12,5 \pm 9,51$ года), имеющие алиментарно-конституциональное ожирение и 2 и более признака метаболического синдрома (МС), группа сравнения — метаболически здорового ожирения (МЗО) — 120 человек ($35,5 \pm 10,03$ года; $p < 0,05$, $8,0 \pm 7,39$ года; $p < 0,05$ соответственно) с алиментарно-конституциональным ожирением и одним признаком МС или без них. Анализ изученных факторов риска формирования метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении показал, что наибольшее значение для развития МНЗО имеет абдоминальное ожирение (увеличение окружности талии у женщин более 88 см и у мужчин более 102 см). При этом МНЗО ассоциировано не только с классическими признаками МС, но и с уровнем инсулина крови, инсулинорезистентностью, нарушениями липидного спектра и функции печени. Наибольший риск появления метаболических нарушений имеют пациенты в возрасте старше 45 лет, со снижением активной клеточной массы в организме менее 45%, давностью ожирения более 10 лет и отягощенной по данной патологии наследственностью. Среди поведенческих факторов (пищевой статус) риск метаболического нездоровья при ожирении повышают жирные молочные продукты, а частые перекусы, сладкие безалкогольные напитки, напротив, не влияют на него.

Заключение. Формирование МНЗО ассоциировано не только с возрастом пациента, длительностью ожирения, показателями углеводного и липидного обменов, но также со снижением процента метаболически активных тканей организма и поведенческими факторами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболический синдром; метаболические нарушения; поведенческие факторы риска.

RISKS FOR DEVELOPMENT OF METABOLIC DISORDERS IN ALIMENTARY CONSTITUTIONAL OBESITY

© Mariya B. Lyasnikova, Nataliya A. Belyakova*, Inna G. Tsvetkova, Andrey A. Rodionov, Nataliya O. Milaya

Tver State Medical University, Tver, Russia

BACKGROUND: alimentary-constitutional obesity due to its high prevalence, is the key problem of modern healthcare system. However, obesity is not always accompanied with metabolic disorders, leading to early invalidization and mortality. That's why it is important to study risks of metabolic nonhealth in obesity.

AIM: to detect factors, increasing risks of development of metabolic disbalance in alimentary-constitutional obesity.

MATERIALS AND METHODS: In patients with alimentary-constitutional obesity there was performed an examination including anthropometry (body mass index, Waist Circumference, Hip Circumference, waist to hip ratio), blood pressure measurement, laboratory tests – metabolic indexes: glucose, insulin, insulin resistance indexes, leptin, cholesterol, cholesterol of lipoproteins, triglycerides, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, body composition measurement by bioelectrical impedance analysis; patients were also interviewed on their behavior (food habits) and physical activity.

RESULTS: There were formed two groups depending on metabolic health indexes: main group – metabolically non-healthy obesity (MNHO) - 241 persons (aged $41 \pm 12,09$, duration of obesity $12,5 \pm 9,51$ years) with alimentary-constitutional obesity and two or more signs of MS, a comparison group – of metabolically healthy obesity (MHO) – 120 persons (aged $35,5 \pm 10,03$;

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

$p < 0,05$, duration of obesity $8,0 \pm 7,39$ years; $p < 0,05$) with alimentary-constitutional obesity and one sign of MS or without it. Data analysis of studied risk factors for development of metabolically non-healthy alimentary-constitutional obesity confirmed that most relevant factor in development of MNHO is abdominal fat mass distribution (increasing of Waist Circumference over 88 cm in females and over 102 cm in males). At the same time MNHO had correlation not only with classical signs of MS, but also with blood insulin level, insulin resistance indexes, fat metabolism disbalance and liver dysfunction. More severe risk for appearance of metabolic disorders have patients over 45 years old with decreased active cell mass (less than 45%), duration of obesity above 10 years and obesity-burdened heredity. In food habits risk of development of metabolically non-healthy obesity was increased in taking of fat milk food, and, on the contrary, - frequent snacks, alcohol free sweet drinks didn't affect it.

CONCLUSION: Development of MNHO is associated not only with the age of patient, duration of obesity, carbohydrate and fat metabolism indexes, but also with decreased percentage of metabolically active tissues and some food habits.

KEYWORDS: obesity; metabolic syndrome; metabolic disorders; behavior risk factors.

ОБОСНОВАНИЕ

Прогрессирующий рост распространенности алиментарно-конституционального ожирения и несомненная его взаимосвязь с сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и некоторыми видами рака заставили научное сообщество признать ожирение одной из ключевых проблем современной медицины [1, 2]. В основе диагностики избыточной массы тела и ожирения лежит индекс массы тела (ИМТ), простой и удобный в практическом применении показатель, величина которого коррелирует с развитием кардиоваскулярных событий. По данным The Global BMI Mortality Collaboration, ИМТ 20–25 кг/м² ассоциирован с самым низким уровнем смертности в популяции [3]. Однако, как показывают современные научные исследования, нозология «ожирение», основанная лишь на ИМТ, представлена неоднородной группой пациентов с разным метаболическим профилем [4, 5]. Современные данные говорят о том, что метаболические нарушения и кардиоваскулярные риски при ожирении в большей степени связаны с локализацией жировой ткани и нарушением функционирования адипоцитов, нежели с общим содержанием жира в организме, и именно эти параметры являются более точными предикторами формирования вышеуказанных рисков [6–8]. В ходе исследования NHANES были получены данные, свидетельствующие о том, что 51,3% людей с избыточной массой тела и 31,7% с ожирением являются метаболически здоровыми [9]. В свете концепции метаболического нездоровья особый интерес представляют факторы риска, связанные с его возникновением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить факторы, повышающие риск развития метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Работа проведена на базе амбулаторного приема частной клиники «Восстановительная медицина» (главный врач — Е.Б. Максубова) и клиники Тверского государственного медицинского университета (главный врач — к.м.н. Е.Е. Пичуев).

Время исследования. С декабря 2010 г. по январь 2017 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: диагностированное эндокринологом алиментарно-конституциональное ожирение или избыточная масса тела, возраст от 18 до 60 лет.

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания, ранее диагностированные хронические заболевания в стадии обострения, декомпенсации, сердечно-сосудистая патология с тяжелой сердечной недостаточностью, сахарный диабет при потребности в инсулинотерапии, хронические вирусные гепатиты (В, С), алкогольное поражение печени.

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

Выборка формировалась из пациентов, обратившихся к эндокринологу по поводу избыточного веса. Группы были сформированы сплошным включением наблюдений.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное поперечное одномоментное одновыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Дополнительно к стандартному обследованию пациента с ожирением у эндокринолога выполнялись: оценка состава тела (СТ), психологическое тестирование, включая изучение пищевого поведения и анкетирование по особенностям питания и физическим нагрузкам.

Методы

В исследование включались все пациенты, обратившиеся на прием к эндокринологу по поводу избыточной массы тела, имеющие ИМТ более 25, в возрасте от 18 до 60 лет.

Критерии включения в подгруппы (метаболически здоровое (МЗО) и метаболически нездоровое (МНЗО) ожирение) оценивались эндокринологом на основе жалоб, анамнестических данных, объективного обследования и результатов лабораторных исследований, относящихся к критериям метаболического синдрома: определяли объем талии, уровни триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы натощак, проводили измерение артериального давления (АД).

Критерии исключения выявлялись на основании сбора анамнеза, объективных данных и анализа имеющейся

медицинской документации (ранее выполненных консультаций терапевта, кардиолога, инфекциониста, психиатра).

Клинический осмотр проводился с применением общепринятых методов физикального обследования с учетом предъявляемых жалоб. Измерение АД (мм рт. ст.) осуществлялось при помощи тонометра со встроенным в манжету фонендоскопом. Измерение проводилось трижды в спокойной обстановке, после пятиминутного отдыха. Регистрировали среднее значение. Рост (см) измерялся с помощью станкового ростомера с точностью до 0,5 см. Масса тела (кг) измерялась на медицинских весах с погрешностью $\pm 0,05$ кг. Оценка избыточности питания проводилась по отношению массы тела к росту в квадрате (ИМТ) по критериям ВОЗ (1997) [10]. Для оценки типа распределения жировой ткани (абдоминальный или гиноидный тип) проводилось измерение гибкой сантиметровой лентой окружности талии (ОТ, см) и окружности бедер (ОБ) по общепринятой методике, с расчетом отношения ОТ/ОБ.

Для лабораторного анализа у пациентов утром натощак забирались венозная кровь из кубитальной вены в количестве 5 мл в вакуумную пробирку. Само исследование проводилось на автоматизированной модульной платформе Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostics, Швейцария. Для этого использовались следующие методы: ферментативно-колориметрический (липиды и гамма-глутамилтрансептидаза (Гамма-ГТ)), кинетический метод без пиридоксаль-5-фосфата (аспаратаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)), ферментативно-гексокиназный (глюкоза), иммунохемилюминесцентный (инсулин) и иммуноферментный (лептин) без анализатора. Инсулинорезистентность (ИР) изучалась с помощью гомеостатической модели НОМА [(глюкоза \times инсулин)/22,5] и индекса Caro (глюкоза/инсулин). Интерпретация лабораторных данных осуществлялась по референсным значениям: для холестерина плазмы (ХС, референтный интервал 3,2–5,2 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП, 0,0–3,5 ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП, 0,0–0,9 ммоль/л), ХС ЛПВП, >1,3 ммоль/л, триглицеридов (ТГ, <1,7 ммоль/л), лептина плазмы (1,1–27,6 нг/мл), глюкозы плазмы (ГЛ, <6,1 ммоль/л) и инсулина (2,6–24,9 мкЕД/мл), с расчетом индексов ИР: НОМА-IR (норма <2,55 ед), Caro-IR (норма >0,33 ед); а также АСТ (до 45 МЕ/л), АЛТ (до 40 МЕ/л) и Гамма-ГТ (до 35 МЕ/л).

Диагностика МС основывалась на нормативных критериях NCEP ATP III (2001) [11], к которым относится абдоминальное ожирение (ОТ: у женщин >88 см, у мужчин >102 см); ТГ >1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП: у женщин <1,3 ммоль/л, у мужчин <1,04 ммоль/л; АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л [12]. МЗО считали такое, при котором женщины и мужчины не имели ни одного критерия МС или имели только один признак по NCEP ATP III (2001). Для МНЗО было характерно наличие двух и более критериев МС [13].

СТ изучался с помощью биоэлектрического импедансного метода, который заключался в измерении сопротивления тканей организма до и после воздействия переменным током различной частоты. Для этого использовался анализатор СТ – ЗАО «Диамант», прибор 8804. Исследование проводилось в утренние часы. Electroды устанавливались плотно, дистально, на обе голени и оба предплечья. С наложенными электродами обследуемый

находился в положении лежа не менее 10 мин и затем 2–3 мин длилось само исследование. В конце автоматически формировалось заключение, которое включало абсолютные и относительные значения следующих показателей: жировой массы (ЖМ, кг, %), общей жидкости (ОЖ, л), общей воды (ОВ, л, %) — внеклеточной (ВКЖ, л), внутриклеточной жидкости (ВнКЖ, л), безжировой массы (БЖМ, кг, %), активной клеточной массы (АКМ, кг, %), сухой клеточной массы (СКМ, кг, %).

Психологическое тестирование проводилось для диагностики тревожно-депрессивных нарушений (совместно с психотерапевтом): по шкале Бека (депрессия легкая — 10–15 баллов, умеренная — 16–19, выраженная — 20–29, тяжелая — 30 и более баллов) [14] и шкале Спилбергера, адаптированной Ю.Л. Ханиным (РХ1 — ситуативная или реактивная и РХ2 — личностная тревога) с градациями «низкая», «умеренная» и «высокая» [15]. Также изучались особенности пищевого поведения с помощью опросника, созданного Т. Van Strien, включавшего 33 утверждения, каждое из которых респондент должен был оценить в отношении себя как «Никогда», «Редко», «Иногда», «Часто» и «Очень часто». В нашей анкете вопросы 1–10 относились к экстерналистскому пищевому поведению (более 2,7 балла), вопросы 11–23 — эмоциональному (более 1,8 балла), вопросы 24–33 — ограничительному пищевому поведению (более 2,4 балла) [16].

Кроме этого, всем обследованным провели анкетирование по особенностям питания и физическим нагрузкам [17]. Анкета включала 31 вопрос о возможных причинах наличия избытка массы тела у обследуемых, мотивах, побуждающих к его снижению, особенностях питания и семейных привычках, физической активности. Пациент выбирал один или несколько ответов по своему усмотрению. В анализ вошли вопросы, позволяющие оценить особенности питания, данные пищевого анамнеза (в детском возрасте), а также физическую активность респондента.

Анализ в подгруппах

Группы формировались в зависимости от метаболического здоровья, на основании критериев NCEP ATP III (2001) [11]. Согласно им, в понятие метаболического синдрома (МС) входят: абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин >102 см, женщин >88 см), триглицериды >1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП (у мужчин <1,04 ммоль/л, у женщин <1,3 ммоль/л), АД >130/85 мм рт. ст., уровень глюкозы натощак >6,1 ммоль/л. МЗО мы считали ожирение у женщин, которые не имели ни одного критерия МС или только один по NCEP ATP III (2001). Тех же, у кого было зафиксировано более одного признака, относили к МНЗО.

Этическая экспертиза

Данное исследование прошло согласование и одобрение в комиссии Этического комитета Тверского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 30 ноября 2015 г.). Все принимающие участие были в полной мере проинформированы о характере и целях исследовательской работы, предполагаемых процедурах, вероятном риске, ожидаемом положительном эффекте, о полностью добровольном участии и возможности прекращения участия в исследовании в любое время без объяснения причин. Все обследованные подписывали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Данные исследовались на нормальность, после чего принималось решение об использовании конкретного статистического метода. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью критериев: Стьюдента (t) — в случае нормального распределения, в противном случае — Манна-Уитни (U) для двух групп. Для качественного сравнительного анализа применялся хи-квадрат (χ^2), а корреляционные взаимосвязи изучались с помощью критерия Пирсона (R_{xy}) и ранговой корреляции Спирмена (R_s). Для определения сравнительных рисков развития ассоциированных с ожирением состояний использовался метод расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) (ОШ $> 1,0$ указывало на наличие риска появления того или иного признака при условии, что 95% ДИ не содержит 1). Для количественной оценки вероятности исхода, связанного с наличием фактора риска (АКМ%), использовался расчет относительного риска (ОР) с 95% ДИ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Из числа включенных в исследование обратившихся в клинику для коррекции веса (361) большинство женщин — 92%. Все пациенты были разделены на две группы: основная группа — МНЗО — 241 человек (мужчин 28,

женщин 213, средний возраст $41 \pm 12,09$ года, давность ожирения $12,5 \pm 9,51$ года), имеющие алиментарно-конституциональное ожирение и два и более признака МС. В группу сравнения — МЗО — вошли 120 человек (мужчин 2, женщин 118, $35,5 \pm 10,03$ года; $8,0 \pm 7,39$ года; все $p < 0,05$) с алиментарно-конституциональным ожирением и одним признаком МС или без них.

Основные результаты исследования

Была проанализирована распространенность МС в нашей когорте пациентов. Из признаков МС наиболее часто диагностировалось увеличение ОТ (80,6%), в половине случаев — АГ (53,9%) и снижение уровня ХС ЛПВП (50%) и реже всего — повышение уровней глюкозы (31,2%) и ТГ (26,7%).

В таблице 1 дана клинико-лабораторная характеристика выделенных групп обследованных.

Следует отметить, что у пациентов с МНЗО были выше, чем у обследованных с МЗО, ИМТ, ОТ/ОБ, а также не только критерии МС (ОТ, АД, ТГ, ХС ЛПВП, глюкоза; все $p < 0,05$), но и другие метаболические показатели, отражающие липидный профиль, уровни инсулина и лептина, ИР, функцию печени (все $p < 0,05$), хотя большинство из них находилось в референсном диапазоне. Учитывая это, представляло интерес оценить риск для метаболического нездоровья изучаемых показателей.

Корреляционный анализ проводился отдельно в группах МНЗО и МЗО. Ниже приводятся данные, показавшие взаимосвязь между показателями в обеих группах. Так, возраст и ИМТ имели слабую корреляцию с уровнем холестерина: при МНЗО $R_{xy} = 0,27, 0,26$; $p < 0,001$ и при МЗО $R_{xy} = 0,19, 0,17$; $p < 0,05$. ИМТ, в свою очередь, имел взаимосвязь со многими показателями: высокую

Таблица 1. Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с ожирением в зависимости от метаболического здоровья ($M \pm \sigma$)

Показатель	Пациенты с МНЗО, n=241	Пациенты с МЗО, n=120	P
ИМТ, кг/м ²	$36,2 \pm 6,66$	$30,8 \pm 4,56$	$p < 0,0001$
ОТ, см	$106,1 \pm 15,52$	$92,2 \pm 10,49$	$p < 0,0001$
ОТ/ОБ	$0,87 \pm 0,10$	$0,81 \pm 0,08$	$p < 0,0001$
САД, мм рт. ст.	$132,2 \pm 16,75$	$114,4 \pm 11,37$	$p < 0,0001$
ДАД, мм рт. ст.	$85,5 \pm 10,61$	$75,6 \pm 7,83$	$p < 0,009$
Глюкоза, ммоль/л	$5,5 \pm 1,12$	$4,9 \pm 0,48$	$p < 0,0001$
Инсулин, мкЕД/мл	$17,1 \pm 11,07$	$9,82 \pm 4,31$	$p < 0,0001$
НОМА-IR, ед	$4,26 \pm 3,230$	$2,12 \pm 0,970$	$p < 0,0004$
Саг-IR, ед	$0,44 \pm 0,27$	$0,59 \pm 0,25$	$p < 0,0003$
ТГ, ммоль/л	$1,67 \pm 0,94$	$1,00 \pm 0,41$	$p < 0,0001$
ХС, ммоль/л	$5,6 \pm 1,17$	$5,2 \pm 1,14$	$p < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,68 \pm 1,11$	$3,2 \pm 1,24$	$p < 0,005$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,83 \pm 0,55$	$0,57 \pm 0,25$	$p < 0,005$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,24 \pm 0,31$	$1,49 \pm 0,38$	$p < 0,0001$
Лептин, нг/мл	$38,7 \pm 23,81$	$28,7 \pm 17,78$	$p < 0,001$
АСТ, МЕ/л	$26,1 \pm 18,58$	$20,5 \pm 7,69$	$p < 0,02$
АЛТ, МЕ/л	$31,7 \pm 35,24$	$21,2 \pm 13,41$	$p < 0,02$
Гамма-ГТ, МЕ/л	$46,4 \pm 64,09$	$23,8 \pm 20,21$	$p < 0,05$

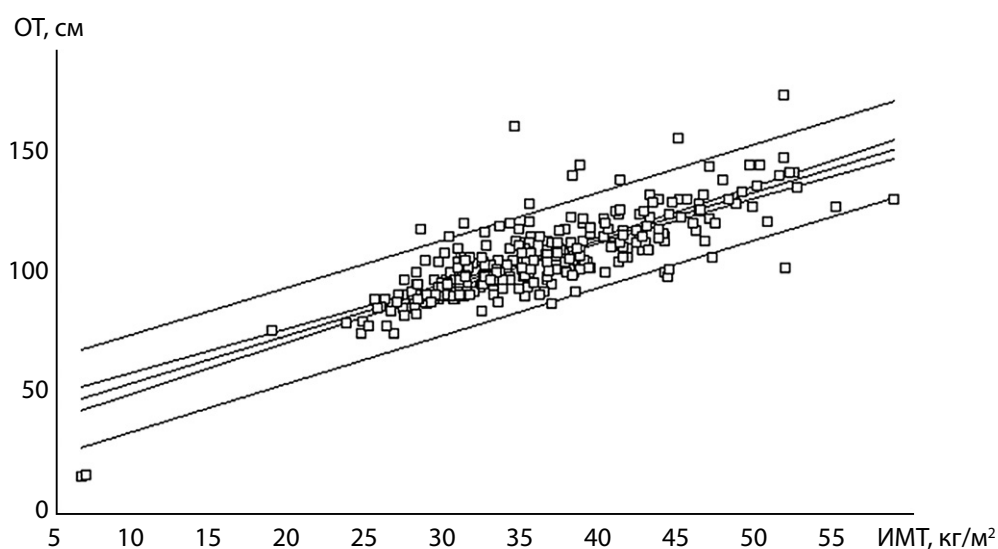


Рисунок 1. Взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии (ОТ) у пациентов с метаболически нездоровым ожирением.

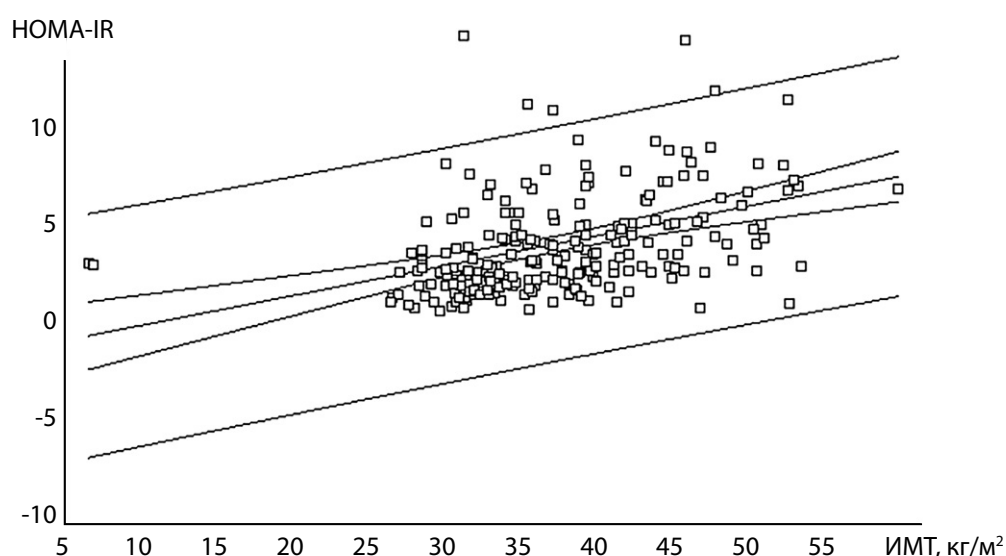


Рисунок 2. Взаимосвязь между индексом массы тела и показателем инсулинорезистентности (HOMA-IR) у пациентов с метаболически нездоровым ожирением.

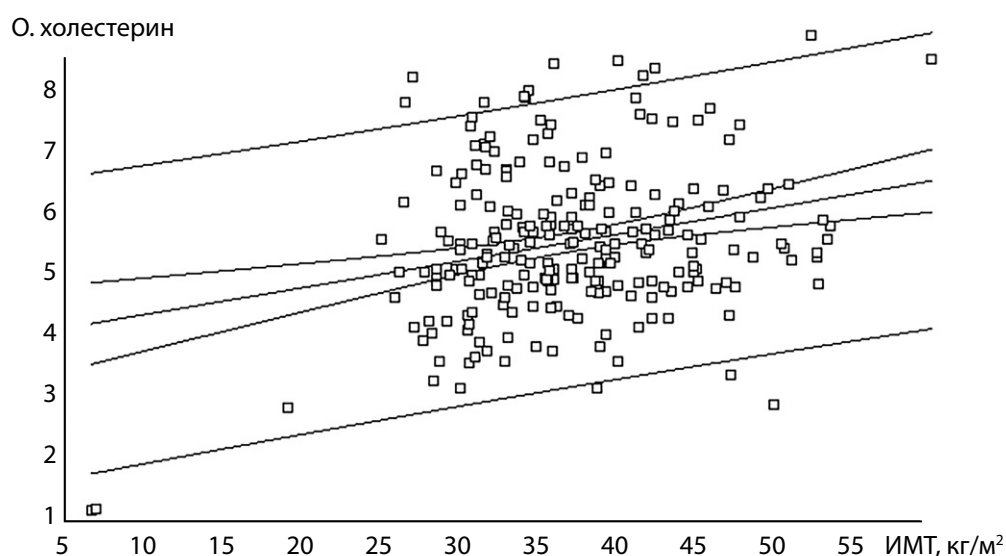


Рисунок 3. Взаимосвязь между индексом массы тела и холестерином плазмы крови у пациентов с метаболически нездоровым ожирением.

с ОТ (соответственно $R_{xy}=0,81$, $0,80$; $p<0,001$), слабую с ДАД ($R_{xy}=0,21$, $0,19$; $p<0,05$), умеренную с инсулином и ИР при МНЗО ($R_{xy}=0,37$, $0,34$; $p<0,001$) и слабую при МЗО ($R_{xy}=0,24$, $0,25$; $p<0,02$) (рис. 1–3).

ИР имела очень высокую корреляцию с уровнем инсулина (соответственно $R_{xy}=0,95$, $0,96$; $p<0,001$) и умеренную с глюкозой ($R_{xy}=0,46$, $0,3$; $p<0,002$), слабую с лептином при МНЗО ($R_{xy}=0,17$; $p<0,05$) и умеренную при МЗО ($R_{xy}=0,32$; $p<0,02$), а также слабую с Гамма-ГТ ($R_{xy}=0,17$, $0,21$; $p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ позволяет сделать вывод, что большинство метаболических нарушений обусловлено степенью избыточной массы тела.

Анализ состава тела подтвердил соответствие его результатов данным клинического исследования. При МНЗО были выше, чем при МЗО, все абсолютные показатели: ЖМ (соответственно $37,6\pm 11,08$ и $30,2\pm 8,73$ кг; $p<0,05$), ОВ ($44,0\pm 7,67$ и $38,4\pm 4,74$ л; $p<0,05$), ОЖ ($37,2\pm 5,46$ и $33,4\pm 3,56$ л; $p<0,05$), БЖМ ($60,0\pm 10,04$ и $52,5\pm 6,47$ кг; $p<0,05$), СКМ ($10,1\pm 1,75$ и $8,8\pm 1,11$ кг; $p<0,05$) и АКМ ($40,1\pm 6,88$ и $34,4\pm 4,34$ кг; $p<0,05$). Достоверных различий между группами в процентах параметров состава тела не было. Несмотря на это, далее был проведен корреляционный анализ. Так, он показал, что ранговая корреляция между МНЗО и МЗО по ЖМ % не имела достовер-

ных различий ($R_s=-0,02$; $p>0,05$); а вот взаимосвязь БЖМ % с развитием МНЗО была слабой ($R_s=0,27$; $p<0,001$), а с АКМ % — умеренной ($R_s=0,32$; $p<0,001$).

Нарушения пищевого поведения диагностировались в 59% случаев, при этом достоверных различий между группами не было. Средние баллы по экстеральному и эмоциональному пищевому поведению также не отличались, а вот по ограничительному типу балл был выше при МЗО ($2,32\pm 0,89$ против $1,91\pm 0,86$ при МНЗО; $p<0,05$) и соответствовал норме, в то время как при МНЗО он свидетельствовал о приеме пищи большинством пациентов без ограничений. Достоверных различий в психологических тестах не отмечено. В обеих группах преобладала легкая депрессия (32,1% при МЗО и 33,9% при МНЗО), выраженная личностная тревога (соответственно в 77,6 и 76,4% случаев) и умеренная ситуативная (в 78,9 и 74,8% случаев).

В таблице 2 приводятся только достоверные результаты анкетирования по пищевому статусу и физическим нагрузкам. Согласно представленным данным, женщины с МНЗО чаще использовали в своем рационе животные белки (мясо, птица, рыба), жирные молочные продукты и реже — овощи и фрукты. В то же время женщины с МЗО чаще перекусывали и употребляли кофе, а вот физические нагрузки у них были реже.

Таблица 2. Данные анкетирования по питанию и физическим нагрузкам пациентов с ожирением в зависимости от метаболического здоровья, n, %

Переменная	МНЗО, n=241		МЗО, n=120		P
	n	%	n	%	
Перекус					
обычно	94	39%	54	45%	<0,001
редко	58	24%	44	37%	
никогда	89	37%	22	18%	
Мясо, рыба, птица					
ежедневно	182	76%	71	59%	0,002
еженедельно	46	19%	44	37%	
редко	12	5%	5	4%	
Овощи и фрукты					
ежедневно	123	51%	80	67%	0,003
еженедельно и реже	118	49%	40	33%	
Потребляемые молочные продукты					
жирные	106	44%	28	23%	<0,001
обезжиренные	135	56%	92	77%	
Предпочитаемые безалкогольные напитки:					
кофе	118	49%	68	57%	0,102
чай/чай, кофе	174	72%	94	78%	0,001
газированная вода, соки	53	22%	42	35%	0,006
Физическая активность					
ежедневно	159	66%	53	44%	0,001
от случая к случаю	39	16%	40	33%	
не занимаюсь	43	18%	27	23%	

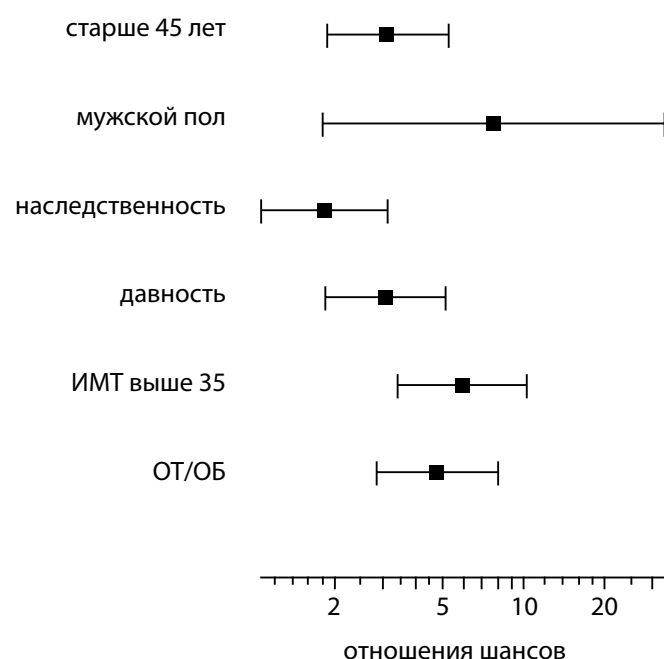


Рисунок 4. Анамнестические и объективные данные, повышающие риск диагностики метаболически нездорового ожирения.

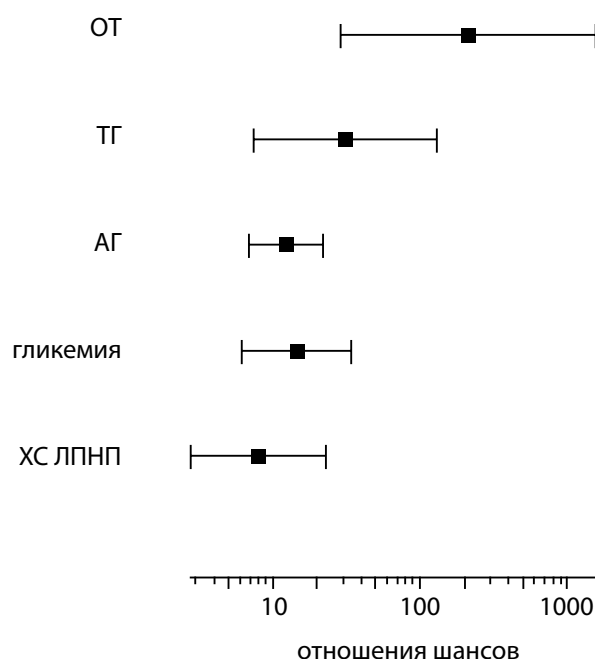


Рисунок 5. Критерии метаболического нездоровья и отношения шансов у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением.

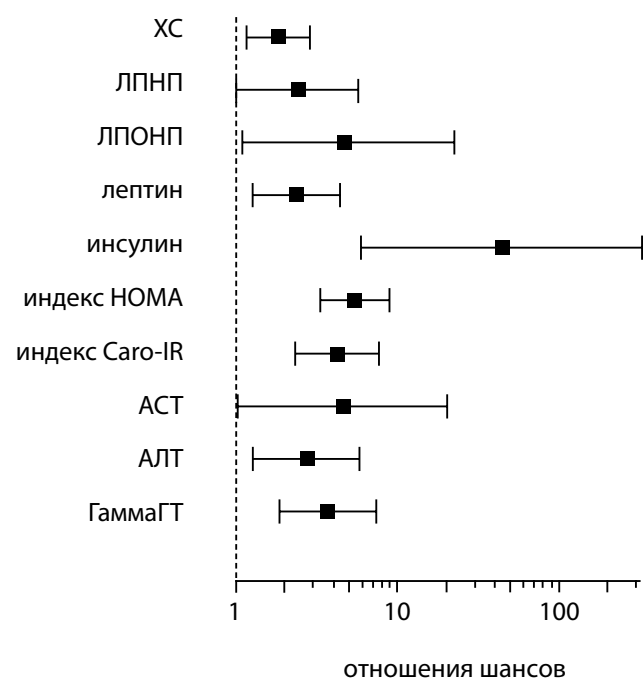


Рисунок 6. Лабораторные данные и риск метаболического нездоровья (отношение шансов) у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением.

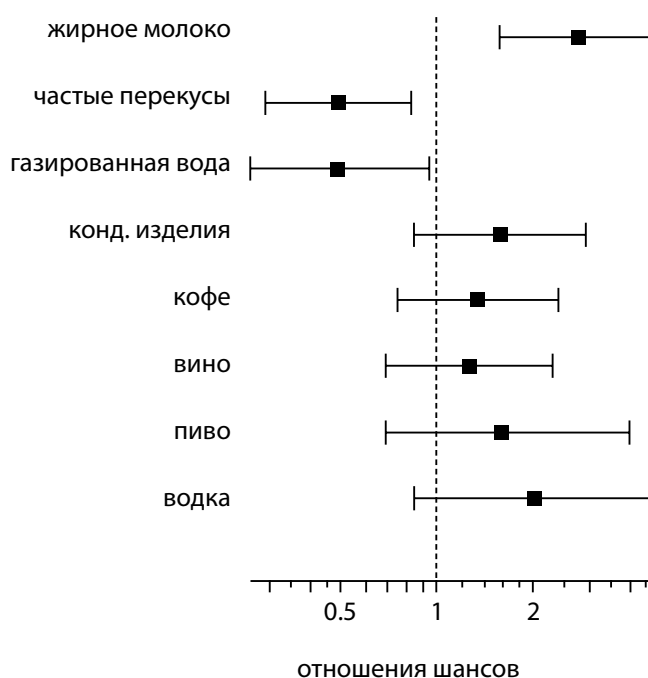


Рисунок 7. Особенности питания и риск метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении.

Далее были проанализированы основные факторы риска для диагностики метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении, которые представлены на рис. 4–7.

Значимым статистически достоверным фактором оказался возраст пациента старше 45 лет, так, ОШ составило 3,14 [95% ДИ 1,877–5,254]. Также повышали вероятность МНЗО мужской пол — ОШ=7,76 [95% ДИ 1,815–33,134], отягощенная наследственность по ожирению — ОШ=1,84

[95% ДИ 1,079–3,133] и давность ожирения более 10 лет — ОШ=3,095 [95% ДИ 1,859–5,155]. Имели значение и ИМТ выше 35 кг/м² — ОШ=5,93 [95% ДИ 3,412–10,318] и ОТ/ОБ — ОШ=4,80 [95% ДИ 2,871–8,026] (см. рис. 4).

Как и следовало ожидать, наиболее высокие риски имели признаки МС, так как они легли в основу метаболического нездоровья. Однако их вклад был неодинаковым. Так, среди критериев МС самой значимой для развития метаболических нарушений была ОТ — ОШ=210,71 [95% ДИ

28,56–1554,09]. Также высокий риск имел уровень ТГ (ОШ=30,87 [95% ДИ 7,40–128,70]), а меньший был связан с наличием АГ (ОШ=12,29 [95% ДИ 6,95–21,73]), повышением уровня гликемии (ОШ=14,52 [95% ДИ 6,14–34,31]) и низким уровнем ХС ЛПВП крови (ОШ=8,03 [95% ДИ 2,80–23,04]) (рис. 5).

Определенные риски формирования метаболического нездоровья при ожирении были связаны с нарушением других показателей липидного профиля: повышением ХС — ОШ=1,83 [95% ДИ 1,16–2,88], высоким уровнем ХС ЛПНП — ОШ=2,415 [95% ДИ 1,01–5,73] и высоким уровнем ХС ЛПОНП — ОШ=4,67 [95% ДИ 1,08–22,3]. Повышенный уровень лептина также увеличивал риск развития МНЗО — ОШ=2,36 [95% ДИ 1,26–4,42]. Формирование метаболического нездоровья было связано и с наличием гиперинсулинемии и ИР. Так, при повышенном уровне инсулина крови ОШ составило 44,19 [95% ДИ 5,98–326,65], при высоком индексе НОМА-IR — ОШ=5,44 [95% ДИ 3,30–8,97], сниженном индексе Саго-IR — ОШ=4,20 [95% ДИ 2,32–7,61]. Риски появления МНЗО повышали и высокие уровни печеночных трансаминаз: при повышенной АСТ — ОШ=4,55 [95% ДИ 1,03–20,05], АЛТ — ОШ=2,72 [95% ДИ 1,27–5,81], Гамма-ГТ — ОШ=3,69 [95% ДИ 1,87–7,27] (рис. 6).

Проведенный анализ, в том числе корреляционный, показателей состава тела: ЖМ и БЖМ (абсолютные и относительные значения) у обследованных в возрасте старше 45 лет показал, что они не повышают риск метаболических нарушений при алиментарно-конституциональном ожирении. Однако оценка процента АКМ выявила, что 95% пациентов с МНЗО и 81% с МЗО имеют этот показатель ниже 45% ($\chi^2=8,86$; $p<0,005$), что позволило далее его проанализировать в ОР развития метаболических нарушений при ожирении. У больных с процентом АКМ менее 45 в 1,961 раза выше ОР наличия МНЗО [95% ДИ 1,059–3,630].

Психологическое исследование не обнаружило достоверного влияния депрессивных и тревожных нарушений на риск развития МНЗО.

Также небольшое значение, по нашим данным, для формирования МНЗО имели поведенческие факторы, хотя и были получены достоверные различия по многим из них (табл. 2).

Из всех изученных факторов для развития классических признаков МС имело значение только использование в пищу жирных молочных продуктов — ОШ=2,74 [95% ДИ 1,565–4,78]. Напротив, частые перекусы (ОШ=0,49 [95% ДИ 0,29–0,83]) и газированная вода и соки (ОШ=0,49 [95% ДИ 0,26–0,94]) не влияли на формирование метаболических нарушений при ожирении — имеется обратная статистически значимая связь (см. рис. 4).

Достоверного риска развития МНЗО не было отмечено при употреблении кондитерских изделий (ОШ=1,58 [95% ДИ 0,85–2,92]) и кофе (ОШ=1,34 [95% ДИ 0,75–2,40]). Потребление спиртных напитков, хотя и повышало риск МНЗО, но также было не достоверно. Так, у предпочитающих вино ОШ составило 1,26 [95% ДИ 0,69–2,29], пиво — ОШ=1,58 [95% ДИ 0,62–3,99], при употреблении крепких напитков, в частности водки, — ОШ=2,01 [95% ДИ 0,85–4,74].

Физические нагрузки (ни частота, ни их вид) не имели достоверных рисков развития МНЗО.

Семейные традиции имели риски появления метаболического нездоровья, но они были недостоверны. Так, при отсутствии режима питания в детстве ОШ составило 1,18 [95% ДИ 0,42–3,28], при принуждении к еде — ОШ=1,33 [95% ДИ 0,43–4,07], поощрении сладостями — ОШ=1,12 [95% ДИ 0,34–3,68] (рис. 7).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборка репрезентативна, и результаты исследования могут экстраполироваться на целевую популяцию. Никаких специфических факторов, способных повлиять на выводы работы, не было. В исследование включались пациенты, сами обратившиеся к эндокринологу на амбулаторный прием в частное лечебно-профилактическое учреждение по поводу снижения веса, а их полное обследование проводилось в современной клинике Тверского государственного медицинского университета.

Резюме основного результата исследования

Наибольший риск для появления метаболических нарушений имеют пациенты в возрасте старше 45 лет, при снижении активной клеточной массы в организме менее 45%, давностью ожирения более 10 лет и отягощенной по данной патологии наследственностью. Мужчины почти в 8 раз чаще, чем женщины, обращаются к эндокринологу с проблемой избыточного веса, когда у них уже имеются признаки метаболического нездоровья. Среди поведенческих факторов (пищевой статус) риск метаболического нездоровья при ожирении повышают жирные молочные продукты, а частые перекусы, сладкие безалкогольные напитки, напротив, не влияют на него.

Обсуждение основного результата исследования

Ожирение как состояние избыточного накопления жировой ткани в организме ассоциировано с целым рядом серьезных патологий и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сахарного диабета 2 типа [18–22]. Однако опубликованы данные, свидетельствующие о том, что существуют формы ожирения с нормальным метаболическим статусом: без нарушений углеводного и липидного обменов, с нормальными цифрами АД [23]. Такое ожирение принято называть МЗО [24, 25]. К настоящему моменту не разработано единых дефиниций МЗО, а сведения о прогнозе пациентов с МЗО противоречивы [26–30]. Интересным представляется вопрос о факторах, оказывающих влияние на формирование метаболически здорового и нездорового фенотипов ожирения.

В данной работе была предпринята попытка поиска таких факторов.

Согласно нашим данным, среди признаков МС, относящихся к метаболическому нездоровью, чаще всего у пациентов с ожирением диагностируются увеличенная окружность талии (у мужчин более 102 см и у женщин

более 88 см), повышенный уровень ТГ (более 1,7 ммоль/л) и повышение АД (более 130/85 мм рт. ст.).

Это совпадает с результатами, полученными Ротарь О.П., так, у офисных работников (у мужчин чаще, чем у женщин), имеющих ожирение и АГ, в 70% случаев регистрируется полный МС [31].

В результате проведенного исследования было выявлено, что риск диагностики МНЗО выше в возрастной группе старше 45 лет, у пациентов с отягощенным по ожирению наследственным анамнезом и при стаже ожирения более 10 лет.

Действительно, имеются данные о существенном возрастании сердечно-сосудистого риска у пациентов с длительностью МЗО более 10–15 лет [32, 33]. В этих исследованиях было показано, что практически у половины пациентов изменение метаболического статуса на метаболически нездоровый было ассоциировано с увеличением показателей ИМТ, ОТ, изменением состава тела, повышением уровней инсулина, гликированного гемоглобина и липидов крови [34]. В нашей работе мы получили схожие результаты по риску МНЗО при повышении показателей антропометрии, липидов и инсулина крови, а также инсулинорезистентности. Из фракций холестерина наибольшее значение имели липопротеиды очень низкой плотности. Кроме этого, на наличие метаболического нездоровья указывали повышенные лептин крови и печеночные показатели.

Среди факторов, обладающих протективным воздействием на метаболическое здоровье, многие авторы отмечают правильное питание и высокий уровень физической активности [35, 36]. Доказано, что образ жизни, включая пищевые привычки, играет существенную роль в сохранении здоровья [37]. Так, низкая частота аэробных нагрузок у лиц с ожирением увеличивала риск смерти в 2,5 раза [38]. Это представляется логичным в связи с тем, что физические нагрузки, особенно аэробные, приводят к уменьшению жировой массы организма. Снижение мышечной (метаболически активной ткани) и увеличение жировой массы ассоциированы со снижением основного обмена и метаболическими нарушениями. При оценке состава тела нами было выявлено, что снижение АКМ (метаболически активных тканей организма, расходующих калории) менее 45% является фактором риска развития МНЗО. В то же время в метаанализе 10 проспективных исследований были получены данные о сопоставимом риске смерти у тренированных людей как с нормальной массой тела, так и при наличии ожирения. В своем исследовании мы также не получили влияния частоты и вида физических нагрузок на метаболическое нездоровье.

Проведенные нами психологическое исследование и оценка особенностей пищевого поведения не обнаружили достоверного влияния как депрессивных и тревожных нарушений, так и особенностей пищевого поведения на риск развития МНЗО. В то же время в литературе имеются данные о коморбидности депрессии и тревоги с МС (в 62% случаев), а также о преобладании у этих пациентов эмоционального и компульсивного типов пищевого поведения [39].

Существуют данные о роли питания в формировании МС. Исследованию в основном подвергались макронутриенты (белки, жиры и углеводы), а также отдельные типы фактического питания. Так, риск развития МС был

выше в максимальном квантиле употребления углеводов [37, 40]. Приверженность к западному типу питания (очищенные зерновые, жареные блюда, красное мясо) значительно повышает риск развития МС. В нашей работе изучение пищевых предпочтений показало, что наличие перекусов между основными приемами пищи не приводило к риску метаболических нарушений при ожирении, а вот частое употребление жирных молочных продуктов его повышало. Не оказывало влияния на появление МНЗО и употребление сладких безалкогольных напитков.

Ограничения исследования

В настоящее время не имеется единых общепризнанных дефиниций метаболически здорового и нездорового ожирения, в связи с чем данные о распространенности могут варьировать. Ответы на анкетирование по образу жизни носят субъективный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изученных рисков формирования метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении показал их неоднозначное влияние. Наибольшее значение для развития МНЗО имеет абдоминальное ожирение (увеличение ОТ у женщин более 88 см и у мужчин более 102 см), которое тесно связано со степенью ожирения. При этом МНЗО ассоциировано не только с классическими признаками МС, но и с уровнем инсулина крови, ИР, нарушениями липидного спектра и функции печени. Наибольший риск появления метаболических нарушений имеют пациенты в возрасте старше 45 лет, при снижении АКМ в организме менее 45%, с давностью ожирения более 10 лет и отягощенной по данной патологии наследственностью. Среди поведенческих факторов (пищевой статус) риск МНЗО повышают жирные молочные продукты, а частые перекусы, сладкие безалкогольные напитки, напротив, не влияют на него.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при инструментальном обеспечении клиник Тверского медицинского университета и «Восстановительной медицины».

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

Участие авторов. Лясникова М.Б. — получение данных, написание статьи; Белякова Н.А. — дизайн исследования, правка статьи, финальная версия статьи; Цветкова И.Г. — статистическая обработка и анализ данных, внесение правки с целью повышения её научной значимости; Родионов А.А. — концепция исследования, внесение в финальную версию статьи правки; Милая Н.О. — интерпретация результатов, подготовка материала к написанию 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. Позвольте выразить благодарность руководителям и сотрудникам частной клиники «Восстановительная медицина» (главный врач — Е.Б. Максубова) г. Твери, которые явились инициаторами проведения исследования по коррекции веса и оказывали техническую и консультативную помощь при сборе материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635-643. doi: <https://doi.org/10.1038/35007508>
- González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(1):17034. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>
- Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-786. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)
- Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. Zmijewski M, ed. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
- Mayoral L-C, Andrade G, Mayoral E-C, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
- Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. 2008;94(2):206-218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.10.010>
- Rosen ED, Spiegelman BM. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
- Stinkens R, Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE. Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism. *Obes Rev*. 2015;16(9):715-757. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12298>
- Wildman RP. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1617>
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva:WHO, 1997. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
- Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc*. 2001;285(19):2486-2497. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26(3):933-939. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.933>
- van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slaughter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
- Beck AT. A systematic investigation of depression. *Comprehensive Psychiatry*. 1961;2(3):163-170.
- Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. — М.; 2007. — 416 с. [Karelin AA. *Bolshaya encyklopedia psikhologicheskikh testov*. Moscow; 2007.416 p. (In Russ.).]
- van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295-315. doi: [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198602\)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T)
- Белякова Н.А., Милая Н.О., Лясникова М.Б. Анкетирование по питанию и физическим нагрузкам. Свидетельство на НОУ-ХАУ, регистрационный номер 01-126. от 28.06.2019. [Belyakova NA, Milaya NO, Lysnikova MB. Anketoirovanie po pitaniyu i fizicheskim nagruzkam. Registratsionnyi nomer 01-126, data registratsii 28.06.2019. (In Russ.).]
- Морбидное ожирение / Под ред. Дедова И.И. — М.: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2014. — 605 с. [Morbidnoe ozhirenie. Ed. by Dedov II. Moscow: Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2014. 605 p. (In Russ.).]
- Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477-1500. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>
- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>
- Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018;48:6-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijem.2017.10.020>
- Pischoon T, Nimpitsch K. Obesity and Risk of Cancer: An Introductory Overview. In: *Recent Results in Cancer Research*. 2016;208:1-15. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9_1
- Jung C.H. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med*. 2017;32(4):611-621. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.259>
- Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническое значение // *Альманах клин мед.* — 2015. — Т. 61. — С. 75-86. [Romantsova T.I. Ostrovskaya E.V. Metabolicheski zdorovoye ozhirenie: definitzii, protectivniye faktory, klinicheskoye znachenije. *Almanah klin med*. 2015;S1:75-86 (In Russ.).]
- Островская Е.В., Романцова Т.И., Герасимов А.Н., Новоселова Т.Е. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным выборки Московского региона // *Ожирение и метаболизм.* — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 51-56. [Ostrovskaya EV, Romantsova TI, Gerasimov AN, Novoselova TE. Rasprostranennost' metabolicheskogo zdorovogo ozhireniya po dannym vyborki Moskovskogo regiona. *Ozhirenie i metabolism*. 2017;14(4):51-56. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017451-56>
- Al Suwaidi J. Is there an increased cardiovascular risk in metabolically healthy obese individuals? Lessons from the HUNT (Nord-Trøndelag Health) study. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):24. doi: <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.24>
- Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, et al. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906-2912. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0594>
- Luo D, Liu F, Li X, et al. Comparison of the effect of metabolically healthy but obese and 'metabolically abnormal but not obese' phenotypes on development of diabetes and cardiovascular disease in Chinese. *Endocrine*. 2015;49(1):130-138. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0444-2>
- Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease Outcomes in the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2388-2394. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1971>
- Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, et al. Metabolically Healthy but Obese, a Matter of Time? Findings From the Prospective Pizarra Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2318-2325. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4253>
- Ротарь О.П. Распространенность кардиометаболических нарушений, поражения органов мишеней и механизм их прогрессирования у офисных работников. Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб.; 2016. 221 с. [Rotar OP. *Rasprostranennost' kardiometabolicheskikh narushenij, porazheniya organov misheney i mekhanizm ih progressirovaniya u ofisnykh rabotnikov*. [dissertation]. Saint-Petersburg; 2016. 221 p. (In Russ.).]
- Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are Metabolically Healthy Overweight and Obesity Benign Conditions? *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758-769. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008>
- Fan J, Song Y, Chen Y, et al. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4761-4768. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.230>
- Hamer M, Bell JA, Sabia S, et al. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):703-708. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0449>
- Eshtiaqi R, Keihani S, Hosseiniapanah F, et al. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes*. 2015;39(3):514-519. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.176>
- Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes*. 2015;39(9):1365-1370. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.75>

37. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Richter A, Mensink GBM. Dietary patterns are associated with cardiometabolic risk factors in a representative study population of German adults. *Br J Nutr*. 2011;106(8):1253-1262. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511001504>
38. Barry VW, Baruth M, Beets MW, et al. Fitness vs. Fatness on All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):382-390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.002>
39. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х., и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. — СПб; 2017. — 60 с. [Uspenskij YP, Petrenko YV, Gulunov ZH, et al. *Metabolichesky syndrom. Uchebnoye posobiye*. SPb.; 2017. 60 p. (in Russ.)].
40. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary Intake and the Development of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2008;117(6):754-761. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716159>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Белякова Наталья Александровна**, д.м.н., профессор [Nataliya A. Belyakova, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, Тверь, 170100, ул. Советская, д. 4 [address: 4 Sovetskay street, 170100 Tver, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-2505>; eLibrary SPIN: 4357-5266; e-mail: tverendo@mail.ru

Лясникова Мария Борисовна, к.м.н., доцент [Mariya B. Lyanikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4784-4107>;
eLibrary SPIN: 2794-6812; e-mail: mashulyasnik@mail.ru

Цветкова Инна Геннадьевна, к.м.н., доцент [Inna G. Tsvetkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0306-0848>;
eLibrary SPIN: 1152-8179; E-mail: inna-zvetkova@mail.ru

Родионов Андрей Александрович, к.м.н. [Andrey A. Rodionov, MD, PhD]; ORCID: 0000-0002-7226-772X;
eLibrary SPIN: 8175-4965; e-mail: andrew.rodionov@tvergma.ru

Милая Наталия Олеговна, к.м.н. [Nataliya O. Milaya, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-4187>;
eLibrary SPIN: 5120-1188; E-mail: nataliya.suslikova.88@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лясникова М.Б., Белякова Н.А., Цветкова И.Г., Родионов А.А., Милая Н.О. Риски развития метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 406-416. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12705>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lyanikova MB, Belyakova NA, Tsvetkova IG, Rodionov AA, Milaya NO. Risks for development of metabolic disorders in alimentary constitutional obesity. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):406-416. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12705>

THE IMPACT OF MATERNAL OBESITY ON NEWBORN AND MATERNAL HEALTH STATUS



© Jwan Mohammed Hassan, Yamama Zuhir Abdulkareem, Salwa Hazim AlMukhtar*

College of Nursing, University of Mosul, Mosul, Iraq

BACKGROUND: Obesity and overweight are more common, especially among women of reproductive age. Therefore, the approach to maternal obesity requires a multidisciplinary approach, especially health professionals working in primary care preventive health services.

AIM: The aim of the study is to determine the effect of maternal obesity on maternal and newborn health in Al Khansaa Teaching Hospital, City of Mosul, Iraq.

MATERIALS AND METHODS: The study, which was planned as a case-control study, was conducted in the Al Khansa Teaching Hospital City of Mosul, Iraq. The inclusion criteria included women in postnatal period in the same Hospital, speaking and understanding Arabic, knowing her pre-pregnancy weight, not having any chronic disease (diabetes, hypertension, thyroid diseases, etc.) before pregnancy, pre-pregnancy body mass index (BMI) 18.5–25, those with a BMI >29.9, and those with primary school or higher education were included. The exclusion criteria included multiple pregnancies, without any formal education, physical disability (that prevented the completion of the data collection forms), and mental health problems. Data were collected with the data collection form and Edinburgh Postpartum Depression Scale.

RESULTS. The study was completed with 286 women, 142 cases and 144 control groups. There was no statistical difference between the case and control groups in terms of family type and employment status ($p > 0.050$). While the mean age, pregnancy and number of living children of the women in the case group were statistically higher, their educational status was found to be lower ($p < 0.050$). It was found that women with obesity experienced health problems such as urinary tract infection, anemia, gestational diabetes, psychological problems, and preeclampsia/gestational hypertension at a higher rate than women in the control group ($p < 0.010$), and women in the control group gained 13.94 ± 5.29 kg ($p = 0.001$).

CONCLUSION In conclusion, it was found that women in the case group experienced pregnancy, early and late postpartum complications at a higher rate than the control group, while there was no difference between the groups in terms of depression at the end of the sixth week postpartum.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Maternal; Obesity; Newborn.

RATIONALE

Over the course of history, excess weight has been perceived as a sign of health and wealth in almost all societies [1]. Considering that human beings have struggled with hunger, famine, and poverty throughout history, it seems natural to have such a perception [2]. The World Health Organization considers obesity, which is more common in women than men, as an epidemic [3–5]. At least 2.8 million people worldwide die every year due to health problems caused by being overweight or obese [6]. The World Health Organization reports that 15% of the adult female population over the age of 18 in the world in 2016 is obese [7]. Obesity, with its increasing prevalence, has become an important risk factor in pregnancy [8, 9]. Recently, there have been many studies showing the possible risks of obesity on pregnancy and childbirth. All these studies prove that obesity increases the risk of morbidity for both mother and baby [10, 11]. On the other hand, babies born to obese mothers are also at increased risk in terms of congenital anomalies, prematurity, stillbirth, macrosomia, and childhood obesity [12]. More health care resources, and additional equipment are needed both for the care of obese women during pregnancy, childbirth, and postpartum period, and for their newborns. Management of deliveries by obese women can be difficult for hospital systems and

clinicians [13]. As a result, maternal obesity causes not only health problems but also high costs [14]. Obesity and overweight are more common, especially among women of reproductive age. Therefore, the approach to maternal obesity requires a multidisciplinary approach, especially health professionals working in primary care preventive health services. Counseling, care and follow-up to these women starting from the preconceptional period with a comprehensive and appropriate approach will have positive effects on maternal-fetal-neonatal health [15]. In addition, this approach can be a basis for obese women to improve not only their pregnancies, but also their future health with long-term positive effects. With the increase in studies on maternal obesity, it is thought that the importance of starting prenatal services from the preconceptional period to protect and improve maternal-fetal and neonatal health, and especially the care and follow-up of pregnant women with obesity will be emphasized and the awareness of health professionals and managers on this issue will increase.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to determine the effect of maternal obesity on maternal and newborn health in Al Khansa Teaching Hospital City of Mosul, Iraq.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS

Site and time of the study

Study site. This study was conducted in Al Khansa Teaching Hospital City of Mosul, Iraq. The population of the research consisted of postnatal women in the mentioned hospital.

Time of the study. This study was conducted between March 2020 and August 2020.

Study populations

Population 1 (obese / case group)

Inclusion criteria:

1. Women in postnatal period
2. 17 to 45 years old.
3. Speaking and understanding Arabic.
4. Known pre-pregnancy weight with pre-pregnancy body mass index (BMI) = 18.5–25.5.
5. Good health (without any chronic disease like diabetes, hypertension, thyroid diseases, etc. before pregnancy).
6. Availability of verifiable address and contact number.
7. Educated (primary school or higher education).
8. BMI > 29.9

Population 2 (normal weight / control group)

Inclusion criteria:

1. Same criteria 1–7 as for case group.
2. BMI = 18.5–24.9 kg/m²

Exclusion criteria for the both populations:

1. Multiple pregnancies,
2. A physical disability that prevented the completion of the data collection forms.
3. Mental health problems diagnosed by a doctor.
4. Any chronic disease like diabetes, hypertension, thyroid, etc. before pregnancy.

Sampling method from the study population (or several sampling methods from several study populations)

Purposive sampling.

Study design

It's a single center case-control study.

The follow up was started 24 hrs before delivery and was done till 6 weeks postpartum

Methods

Data were collected with the "Data Collection Form and Edinburgh Postpartum Depression Scale". Data Collection Form: It includes questions prepared by the researcher based on the literature to identify women's socio-demographic characteristics, pregnancy, birth and puerperium periods, and newborn characteristics [16–19].

Before starting the data collection, pre-application was made with 10 puerperant women to determine the clarity of the forms and the forms were finalized. Edinburgh Postpartum Depression Scale: The scale, which was developed by Cox et al. (1987) and validated and reliable by Engindeniz et al. in 1996, determines the risk of depression in the postpartum period. The scale is in the self-assessment type, four-point Likert type and consists of 10 items. The 3rd, 5th, 6th, 7th, 8th, 9th, and 10th items of the scale show decreasing severity and

their scores are 3, 2, 1, 0. The 1st, 2nd and 4th items are scored as 0, 1, 2, and 3. The total score of the scale is obtained by adding these item scores, and the lowest possible score is 0 and the highest score is 30. It was determined that the cut-off point of the scale was 12 and the Cronbach's alpha reliability coefficient was 0.79. Scores of 12 and above as a cut-off point indicate that women are at high risk of depression.

In our country, it is recommended to examine the depression status of women by using this scale in the «Postpartum Care Management Guide» by the Ministry of Health. Edinburgh postpartum depression scale was administered to the women by telephone interview at the end of the sixth postpartum week. In this study, the Cronbach Alpha coefficient of the Edinburgh depression scale was 0.84. Data were collected in the puerperant's room while the babies were sleeping or while the companions were taking care of the babies. At the stage of filling out the data forms, the puerperant women were met, given information about the research subject, and their written consent was obtained with an informed consent form, considering the inclusion criteria of the study. The data were collected by interviewing the puerperant in the patient's room face-to-face and taking from the patient's file (interventions at birth, information about newborns, etc.). The data (continuing to breast-feed, starting complementary foods, problems experienced in the late postpartum period) were questioned and the depression scale was applied. All necessary recommendations as per CDC guidelines were made regarding prospective weight gain like why, when, and how much weight they are going to put on. It took 15–20 minutes to collect the data by face-to-face interviews with the women, and about 10–15 minutes to be interviewed by phone. All the women were tried to be reached by telephone in the seventh week after delivery. The women who could not be reached in the first call were called for the second and third times or by calling the phone numbers of their husbands and trying to reach them all. The body mass index (BMI) was obtained by dividing the body weight [20] by the square of the height (m²) and it was used for the evaluation of obesity.

Statistical analysis

SPSS-21st version (2012) was used for statistical analysis. For evaluating the study data, descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency, ratio, minimum, maximum), Student's t and chi-square tests were used. Significance was evaluated at p<0.05 levels.

Power analysis was used to determine the sample size. The sample size of the study was 95% probability ($\alpha=0.05$), effect power $w=0.3$ (moderate), $Df=2$ and power=0.80 (80%) for chi-square analysis G Power 3.1.10 statistical program was used, the total was calculated as 108. In order to increase the power of the research as a result of possible losses and analyzes in the data collection process, the number of samples was increased to reach 315 women [20].

Ethical expert review

Ethical Committee approval for the research protocol (final approval dated 23.12.2020 and numbered 627) and written permission from the Al Khanassa Maternity Teaching Hospitals Union General Secretariat was obtained. The puerperant women included in the study were informed verbally about the study and written consent was also obtained.

RESULTS

Total of 14 women (6 in the control group, 8 in the case group) could not be reached so these women were not included in the study. In addition, 7 women in the control group who did not want to participate in the study were not included in the study. Considering the exclusion criteria, 2 women with a pre-pregnancy body mass index below 18.5 and 6 people with pre-pregnancy chronic diseases (2 in the control group, 4 in the case group) were also excluded from the study. The study was completed with a total of 286 women who were divided into two groups as normal weight (BMI=18.5–24.9; control group n=144) and obese (BMI \geq 30; case group n=142) according to their body mass index before conception. There was no statistical difference between the case and control groups in terms of family type and employment status ($p>0.050$). While the mean age was found to be 28.70 ± 5.74 years with normal distribution

of (18–42) in case group and 26.85 ± 5.86 years with normal distribution of (17–43) was in control group, pregnancies 2.80 ± 1.54 with normal distribution of (1–9) in case group and 2.34 ± 1.29 with normal distribution of (1–7), and number of living children 2.34 ± 1.14 (0–6) for case and 2.03 ± 0.93 (1–5) for control were statistically higher and their educational status was found to be lower ($p<0.050$), (Table 1).

It was found that the rate of getting pregnant with assisted reproductive techniques in these pregnancies of the women in the case group was higher than the women in the control group (7% and 2.1%), and this difference was statistically at the limit ($p=0.051$). It was found that 59.2% of the case group and 25.7% of the control group had health problems during their pregnancies and this difference was statistically significant (OR:4.18) ($p=0.001$). It was found that women with obesity experienced health problems such as urinary tract infection, anemia, gestational diabetes, psychological problems, and preeclampsia/gestational hyper-

Table 1. Socio-Demographic and Obstetric Characteristics of Women in the Case and Control Group

Features	Case group		Control group		P
	n	%	n	%	
Age					
• 17–24	39	27.5	54	37.5	0.124
• 25–34	80	56.3	75	52.1	
• 35–45	23	16.2	15	10.4	
Age X±SD* (min–max)	28.70±5.74 (18–42)		26.85±5.86 (17–43)		
Educational level					P
• Primary school graduate	62	43.7	48	33.3	0.030
• Middle school graduate	39	27.5	60	41.7	
• High school/ university graduate	41	28.8	36	25	
Family type					P
• Nuclear family	125	88	123	85.4	0.64
• Extended family	17	12	21	14.6	
Employment status					P
• Working	10	7	18	12.5	0.186
• Housewife	132	93	126	87.5	
Number of Pregnancy					P
• First Pregnancy	32	22.5	42	29.2	0.401
• 2	33	23.2	48	33.3	
• ≥3	77	54.3	54	47.5	
Number of living children					
No children	1	0.7	0	0	0.024
• 1	39	27.5	47	32.6	
• 2	40	28.1	56	38.9	
• ≥3	62	43.7	41	28.5	
Number of pregnanciesX±SD* (min-max)	2.80±1.54 (1–9)		2.34±1.29 (1–7)		
Number of living children X±SD* (min-max)	2.34±1.14 (0–6)		2.03±0.93 (1–5)		0.008

Note: The table clearly shows the effect of education, number of pregnancy and living children in case group as compared to control. X — Mean; *SD — Standard deviation.

Table 2. Characteristics of Women in the Case and Control Group Regarding Pregnancy and Delivery

Features	Case group		Control group		P
	n	%	n	%	
Receiving treatment to conceive					
Yes	10	7	3	2.1	0.52
Having health problems during pregnancy					
Yes	84	59.2	37	25.7	0.001
Health problems experienced					
• UTI	41	28.9	9	6.3	0.000
• Anemia	30	21.1	13	9	0.005
• DM	17	12	4	2.8	0.002
• Psychological problems	17	12	2	1.4	0.001
• Preeclampsia/gestational	14	9.9	3	2.1	0.005
• Hypertension	29	20.4	28	9.5	0.784
Type of Birth					
• Normal vaginal delivery	34	23.9	41	28.5	0.384
• cesarean delivery	108	76.1	103	71.5	
Interventions at birth					
• Fundal pressure application	23	67.6	18	43.9	0.034
• artificial pain application	16	57.1	12	42.9	0.151
• Episiotomes	18	52.9	31	75.6	0.052
• Perineal tears/repair	6	35.3	11	64.7	0.414
Weight gained during pregnancy X±SD* [20]	11.71±4.19		13.94±5.29		0.001
(Min-max)	(3–25)		(3–30)		

*SD — Standard deviation.

Note: The table clearly shows that the case group shows the high incidence of health problems during pregnancy.

tension at a higher rate than women in the control group ($p<0.010$). Women in case group gained 11.71 ± 4.19 kg with normal distribution of (3–25) and women in the control group gained 13.94 ± 5.29 kg with (3–30) ($p=0.001$).

When the delivery types of women were examined, it was found that the cesarean section rates (76.1% vs 71.5%) were high in both groups and there was no statistical difference between the groups ($p=0.384$). Fundal pressure application at birth was higher in the case group (67.6% and 43.9%). (OR:2.67), $p=0.034$. In the case group women, artificial pain application was higher than the women in the control group (57.1% vs 42.9%), episiotomy application (52.5%, 75.6%) and perineal tears (26.5% and 36.6%).) was lower, but these differences were not statistically significant ($p>0.050$) (Table 2). It was found that in the early postpartum period (in the first 24 hours), the women in the case group experienced health problems at a higher rate (35.9% vs. 22.9%) than the women in the control group (OR:1.88) ($p=0.016$). The most common health problems in both groups are respectively, pain at the cesarean section, headache, pelvic pain and high fever. It was found that 23.2% of the case group and 17.4% of the control group also experienced breastfeeding problems in the first 24 hours after delivery, but there was no statistical difference between the groups ($p=0.216$).

The women in the case and control group were in the late postpartum period. The state of having health problems

and the problems experienced were questioned by telephone interview in the seventh week. The case group had a higher rate of health problems in the late postpartum period (23.9%) than the women in the control group (13.9%) (OR: 1.95) ($p=0.035$), and severe headache, pain during urination, and constipation were all reported. It was determined that there were problems in the first order in both groups (Table 3). It was determined that women in the case group started complementary foods at a higher rate (25.4% and 18.8%) at the end of the sixth week, although not at a statistical level ($p=0.103$). Postpartum depression status of women was evaluated with Edinburgh postpartum depression scale, and it was determined that 21.1% of women in the case group and 12.5% of women in the control group had a risk of depression, but the difference between these two groups was not statistically significant ($p=0.073$).

It was found that the newborns of the women in the case group were admitted to the intensive care unit at a higher rate than the newborns of the women in the control group (OR: 2.01), ($p=0.029$), they were born earlier in the week ($p=0.035$), and the mean Apgar scores at the 1st and 5th minutes were lower. found (first minute $p=0.029$ and fifth minute $p=0.003$). The baby of one of the women in the case group died. There was no statistical difference between the groups in the mean weight of newborns at birth ($p=0.266$) (Table 4).

Table 3. Case and Control Group Women's Postpartum Early (In the First 24 Hours) and Late (Postpartum Sixth Week) Period Health and Breastfeeding Problem

Conditions of experiencing health problems	Case group		Control group		P
	n	%	n	%	
Early health problems					
Yes	51	35.9	33	22.9	0.016
Health problems experienced					
• Pain in the cesarean section	24	16.9	13	9	0.216
• Headache	11	7.7	8	5.6	
• pelvic pain	9	6.3	8	5.6	
• High fever	4	2.8	1	0.7	
• Other	9	6.3	13	6.1	
Having trouble breastfeeding					
The state of having a late-term health problem					
Yes	34	23.9	20	13.9	0.035
Health problems experienced					
• Headache	13	9.2	8	5.6	
• Pain when urinating	11	7.7	6	4.2	
• Constipation	6	4.2	3	2.1	
• Mastitis	5	3.5	2	1.4	
• Redness at the incision site	3	2.1	4	2.8	
Total No=141					

Note: The table clearly shows that the greater health problems in the case group in postpartum.

Table 4. Characteristics of the Women in the Case and Control Group Regarding their Newborns

Condition of admission of newborn to intensive care	Case group		Control group		P
	n	%	n	%	
Yes	27	19	15	10.4	0.029
Neonatal survival status					
No	1	0.7	0	0	
Birth week X±SD*	38.83±1.06		39.10±1.05		0.035
(Min-max)	(35–41)		(36–41)		
1-min Apgar score	8.35	0.96	8.49	1.14	0.029
(Min-max)	4–9		4–10		
5-min Apgar score X±SD	9.30±0.90		9.51±1.00		0.003
(Min-max)	(6–10)		(4–10)		
Weight of newborn X±SD* (gr)	3288,2±459,3		3228,6±444,4		
(Min-max)	(2200–4700)		(2000–4500)		

Note: The table shows birth weeks, 1st, and 5th minute average Apgar Score of the newborns of the women in the case group were statistically lower than the newborns of the women in the control group; *SD: Standard deviation

DISCUSSION

Representativeness of Samples

The result of the data indicated that the health problems during the pregnancy was found very high (59.2%) for the case group (BMI 30 and above) while significantly low (25.7%) for the control group (BMI=18.5–24.9). This huge difference may be correlated within the groups. In the Case group, education, socioeconomic status (employment status) and cultural influence (multiple pregnancy and number of living children) have

played a very vital role. The large fraction of case group is from housewives, low level of education and with multiple pregnancies. The role of these factors can further be assessed and compared with other centers or part of the country.

Comparison with other publications

The prevalence of overweight and obesity in women of childbearing age in the world and in our country has increased over the years. The reason that makes obesity important is that it causes or exacerbates many diseases both

alone and together with some other factors [3, 21–23]. In our study, urinary tract infection (UTI) was found 6.08 times more in the case group than in the control group. In a retrospective study of 287213 pregnant women in London, urinary system infection was found to be 1.27 times higher in women with obesity [24]. The reason why the risk of UTI in obese women in our study was higher than in this study may be due to the perineal cleaning habits of women in our country. The findings of the study show the importance of regular urinalysis and early initiation of treatment, especially in pregnant women with obesity, due to pregnancy complications such as premature rupture of membranes brought by urinary tract infection.

In our study, the risk of anemia in women in the case group was 2.69 times higher than in the control group. Anemia is one of the most common complications in pregnancy, and iron deficiency anemia is seen in approximately 58% of pregnant women in our country. The findings of the study show the importance of more careful follow-up regarding nutrition and iron supplementation in pregnant women with obesity, although iron supplementation is given to all pregnant women.

It was found that women in the case group had a higher rate of psychological problems during their pregnancies (OR:2,18) and it has been supported by literature, which has mentioned that in addition to physiological problems, psycho-social problems such as depression, eating disorders, mental problems related to body image perception, stigma, night eating syndrome or trying to achieve psychological satisfaction by eating more and sleep disorders are more common in people with obesity [25].

The rate of experiencing preeclampsia/gestational hypertension in case group pregnancies is higher than that of control group (OR:5,14). In a study conducted in Spain, the risk of gestational hypertension was found to be 5.7 times higher in women with obesity and 2.9 times higher than those of normal weight women [26]. Similar to the findings of this study, Ramoniené et al. (2017) found that the risk of pregnancy-induced hypertension increased 8.5 times and the risk of preeclampsia 2 times increased in pregnant women with obesity in their study conducted in a tertiary health institution [27]. since obesity increases the risk of hypertensive disease during pregnancy and hypertensive diseases during pregnancy is one of the main cause of maternal mortality worldwide [28].

In our study, the incidence of gestational diabetes (GDM) was found to be higher in women with obesity (12%) than in women with normal weight (2.8%) (OR:4.7). Weiss et al. (2004) found that the risk of GDM in pregnant women with obesity was 1.9 times higher, Ovesen et al. (2011) 2.6 times, and Ramoniené et al. (2017) 5.5 times higher than in normal-weight women [16, 27]. In the case-control study of Taşdemir et al. (2015), in which normal weight women and obese women were compared, it was found that the incidence of gestational diabetes and hypertension was high in women with obesity [29]. The findings of our study are like the literature information. Since gestational diabetes carries the risk of maternal, fetal and neonatal complications, it requires careful and conscious monitoring. In line with these findings, it is known that it increases the risk of maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality with the accompanying complications and causes the development of diabetes, cardiovascular disease and hypertension in women in the following years [24].

Women with obesity have a high risk for interventions during the birth process. This can be caused by various factors such as ineffective uterine activity. Again, fetal macrosomia reduces the progression of labor [30]. In our study, there was no difference between the groups in terms of delivery types and artificial pain application, but fundal pressure was applied to women in the case group at a higher rate (67.6% vs. 43.9%; OR: 2.67).

In our study, the mean weight gain of obese women during pregnancy was found to be lower than the control group. However, according to the Institute of Medicine [31] women with pre-BMI, BMI=>29.9 should gain 5–9 kg during pregnancy, and 11–15 kg for women with BMI=18.5–24.9 [32]. Accordingly, while the average weight of the women in the control group was normal during their pregnancy, the average weight of the women in the case group was quite high, which is thought to increase the perinatal risks for the mother and fetus.

It was found that the health problems experienced in early postpartum (first 24 hours) (OR: 1.88) and late (postpartum sixth week) (OR: 1.95) periods in women in the case group were higher than that of women in the control group. One of the postpartum problems is problem with breastfeeding. In our study, it was found that women in the case group had more problem in breastfeeding their newborns although it was not at the statistical level. In contrast it was found that as obesity delays prolactin secretion, obese women could start late breastfeeding and also experience a sense of inadequacy in breastfeeding [33, 34]. Li et al. (2003) investigated that maternal obesity and breastfeeding practices with the number of 124151 cases, they found that women who were obese before pregnancy and women who gained excessive weight during pregnancy were inadequate in starting and maintaining breastfeeding [35].

When the depression status of the women was evaluated six weeks after the birth, the depression risks of the women in the case group were found to be high, although not at a statistical level. Contrary to our study, Guelinckx et al. (2008) found that the incidence of postpartum depression is higher in women with obesity [36]. The high risk of postpartum depression suggests that obese women need more support and guidance to deal with entire duration of pregnancy.

In our study, the birth weeks, 1st, and 5th minute average Apgar Score of the newborns of the women in the case group were statistically lower than the newborns of the women in the control group, and the rate of admission to the intensive care unit was higher. In a study conducted in Spain, the 1st and 5th minute Apgar scores of newborns of mothers with obesity were found to be lower than newborns of mothers with normal weight [26]. In another study, it was reported that maternal obesity was a risk for low Apgar score [37]. In contrast to this situation, no relationship was found between Apgar score and body mass index in other studies conducted in our country [29]. More research is needed on this subject.

Taşdemir et al. (2015), reported that monitoring of infants in intensive care was found to be higher in infants of mothers with obesity and same holds true for our study also [29]. Due to the high rate of pregnancy complications in women with obesity, it is thought that the rates of follow-up in the intensive care unit may have increased due to transient tachypnea, respiratory distress and hypoglycemia in newborns. In a meta-analysis of eleven studies, it was found that the risk of early and late neonatal death increased by 1.42 times

in women with obesity [38]. Although it was of no statistical significance in our study, other study showed that obesity is a risk factor for infant mortality and still birth rates are high in obese women [8, 39]. It cannot be generalized to other centers since it was performed only in one hospital.

So, the overall study reflects that a woman has to suffer a lot due to pregnancy induced obesity. It includes various health problems like UTI, gestational hypertension, diabetes, depression as well as chances of more fetal retention in intensive care unit. The Statistical evaluation supports the data that can be revealed from above discussion.

Study limitations

The location of the hospital may be receiving a certain uniform and consistent sample population. Moreover, the result may be indicating to the influence of a specific socio-economic, ethnic and cultural environment affecting the results. And without considering these factors the data might not be directly extrapolated to any other population of the world.

Next studies

To reach normal BMI values without getting pregnant, it may be recommended to provide education and counseling to obese women. More elaborative studies need to be conducted to have clarity on this subject.

CONCLUSION

In conclusion, it was found that women in the case group experienced pregnancy, early and late postpartum complica-

tions at a higher rate than that of control group, while there was no difference between the groups in terms of depression at the end of the sixth week postpartum. Again, it was found that the newborns of the women in the case group had lower Apgar scores and higher rates of admission to the intensive care unit. In addition to the complications with obesity for both mother and her newborns it is necessary to provide appropriate antenatal and obstetric care to women with obesity. And as per the observations of the study there is need for more health care resources and additional equipment for babies born from these pregnancies.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. No Funding

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

Contribution of authors. Jwan Mohammed Hassan-data acquisition and analysis and findings interpretation, material editing of the manuscript to increase the article scientific value; Yamama Abdulkarim Al Yozbaki — data acquisition and analysis and findings interpretation, material editing of the manuscript to increase the article scientific value; Salwa Hazim Al-Mukhtar — significant contribution into the study concept and design, material editing of the manuscript to increase the article scientific value. All of the authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper examination and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgment. We would like to express our special thanks of gratitude to the administration of Al-Khansa Teaching Hospital in the city of Mosul for facilitating the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Guedes DP, Silva ALDS. Prevalence and correlates of excess body weight in university students. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum.* 2021;23. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-0037.2021v23e78433>
- Samuel-Harris SN. *Perceptions of Health and Family History Associations in African American Men at Risk for Cardiovascular Disease.* Hampton University, 2021.
- World Health Organization, *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* 2000.
- James WPT. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes.* 2008;32(S7):S120-S126. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.247>
- Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006;35(1):93-99. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyi272>
- Gupta, H., Garg, S., 2020. Obesity and overweight — their impact on individual and corporate health. *J. Public Health (Bangkok).* 28, 211–218. doi: <https://doi.org/10.1007/s10389-019-01053-9>
- Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity epidemiology trends by race/ethnicity, gender, and education: National Health Interview Survey, 1997–2012. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2016;45(4):571. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.012>
- Sirimi N, Goulis D. Obesity in pregnancy. *Hormones.* 2010;9(4):299-306. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1280>
- Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(2):70-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.09.006>
- Djelantik A, Kunst A, van der Wal M, et al. Contribution of overweight and obesity to the occurrence of adverse pregnancy outcomes in a multi-ethnic cohort: population attributable fractions for Amsterdam. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(3):283-290. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03205.x>
- Sheiner E, Levy A, Menes TS, et al. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(3):196-201. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2004.00557.x>
- Triunfo S, Lanzzone A. Impact of overweight and obesity on obstetric outcomes. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(4):323-329. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0058-9>
- World Health Organization, World Health Organization. Reproductive Health, World Health Organization. Department of Reproductive Health. *Pregnancy, childbirth, postpartum, and newborn care: a guide for essential practice.* World Health Organization; 2003.
- Heslehurst N, Lang R, Rankin J, et al. Obesity in pregnancy: a study of the impact of maternal obesity on NHS maternity services. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114(3):334-342. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01230.x>
- Daniels SR, Hassink SG, Abrams SA, et al. The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity. *Pediatrics.* 2015;136(1):e275-e292. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1558>
- Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of Prepregnancy Maternal Overweight and Obesity on Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2):305-312. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182245d49>
- Kahveci G, Kahveci B, Aslanhan H, Bucaktepe PGE. Evaluation of prevalence and risk factors for postpartum depression using the Edinburgh Postpartum Depression Scale: a cross-sectional analytic study. *Gynecol. Obstet. Reprod. Med.* 2021;27(3):227-233. doi: <https://doi.org/10.21613/GORM.2020.1109>
- van der Zee-van den Berg AI, Boere-Boonekamp MM, Groothuis-Oudshoorn CGM, Reijneveld SA. The Edinburgh Postpartum Depression Scale: Stable structure but subscale of limited value to detect anxiety. Lupattelli A, ed. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221894. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221894>
- Demiröz HP, Taştan K. The effects of perceived social support on postpartum depression. *J Surg Med.* 2018;2(3):298-302.

20. Aygun N. The Relationship Of Magnesium Level With The Recovery Of Parathyroid Function In Post-Thyroidectomy Hypoparathyroidism. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2021;55(1):33. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.75983>
21. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. 2012;70(1):3-21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x>
22. Baird DT, Cnattingius S, Collins J, et al. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update*. 2006;12(3):193-207. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk003>
23. York DA, Rössner S, Caterson I, et al. Prevention Conference VII. *Circulation*. 2004;110(18):463-470. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140125.26161.49>
24. Sebire N, Jolly M, Harris J, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes*. 2001;25(8):1175-1182. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670>
25. Ergin AJK. Evaluation of obesity in perspective of women health and gender roles. *KASHED*. 2014;1(1):41-54.
26. Bautista-Castaño I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Perez N, et al. Maternal Obesity in Early Pregnancy and Risk of Adverse Outcomes. *PLoS One*. 2013;8(11):e80410. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080410>
27. Ramonienė G, Maleckienė L, Nadišauskienė RJ, et al. Maternal obesity and obstetric outcomes in a tertiary referral center. *Medicina (B Aires)*. 2017;53(2):109-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medic.2017.03.003>
28. Majumdar A, Saleh S, Candelier CK. Failure to recognise the impact of 'moderate' obesity (BMI 30–40) on adverse obstetric outcomes. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2010;30(6):567-570. doi: <https://doi.org/10.3109/01443615.2010.492434>
29. Taşdemir D, Karaman E, Yıldız A, et al. The Effect of Obesity on Maternal and Fetal Outcomes in Term Pregnant Women: A Case-Control Stud. *Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Tip Derg*. 2015;7(2):2341-2350. doi: <https://doi.org/10.5222/iksst.2015.073>
30. Doğan R, Sayiner FD, Tanir MD, et al. Investigation of the Effect of Obesity and Obesity on Life Quality in Pregnancy Following Family Health Center. *Arch Health Sci Res*. 2018;5:16-23. doi: <https://doi.org/10.17681/hsp.332707>
31. Engel P, Fagherazzi G, Boutten A, et al. Serum 25(OH) Vitamin D and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study from the French E3N Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2341-2350. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0264>
32. Institute of Medicine and National Research Council. 2009. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12584>.
33. Lepe M, Bacardí Gascón M, Castañeda-González LM, et al. Effect of maternal obesity on lactation: systematic review. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1266-1269. doi: <https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000600012>
34. Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-9>
35. Li R, Jewell S, Grummer-Strawn L. Maternal obesity and breast-feeding practices. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(4):931-936. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.4.931>
36. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev*. 2008;9(2):140-150. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00464.x>
37. Blomberg M. Maternal and Neonatal Outcomes Among Obese Women With Weight Gain Below the New Institute of Medicine Recommendations. *Obstet Gynecol*. 2011;117(5):1065-1070. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318214f1d1>
38. Meehan S, Beck CR, Mair-Jenkins J, et al. Maternal Obesity and Infant Mortality: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):863-871. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1480>
39. McGuire W, Dyson L, Renfrew M. Maternal obesity: consequences for children, challenges for clinicians and carers. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(2):108-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.09.005>

AUTHORS INFO:

***Salwa Hazim Almukhtar**, PhD, Professor; address: College of Nursing, University of Mosul, City of Mosul, Iraq; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-0473>; Scopus Author ID: 1235468755; e-mail: dr.salwa@uomosul.edu.iq

Jwan Mohammed Hassan, M.Sc. Maternal and Child Health Nursing; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5529-6345>; e-mail: jwan.m@uomosul.edu.iq

Yamama Abdulkarim Al Yozbaki, M.Sc. Maternal and Child Health Nursing; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5496-584X>; e-mail: yamama.zyhair@uomosul.edu.iq

*Corresponding author.

TO CITE THIS ARTICLE:

Hassan JM, Abdulkareem YZ, Almukhtar SH. The impact of maternal obesity on newborn and maternal health status. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):417-424. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12772>

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ



© А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, Д.В. Лисина*, А.А. Поваляева, Е.А. Пигарова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Для пациентов с хронической болезнью почек характерно развитие минеральных нарушений вследствие снижения числа функционирующих нефронов. Проявляются эти изменения развитием вторичного гиперпаратиреоза (повышением сывороточной концентрации паратиреоидного гормона на фоне гипокальциемии, гиперфосфатемии), нарушением метаболизма витамина D, минерализации и объема костной ткани, а также внескелетной кальцификацией. Снижение сывороточной концентрации паратиреоидного гормона с гиперкальциемией подозрительно в отношении адинамической костной болезни, но в то же время требует расширенного дифференциально-диагностического поиска (в частности, в отношении метастатического процесса). Одной из редких причин гиперкальциемии является нарушение метаболизма витамина D, в частности, наличие дефекта 24-гидроксилазы (CYP24A1). Мы представляем случай нетипичного течения минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек у пациентки, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом, с установленным дефектом CYP24A1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциемия; вторичный гиперпаратиреоз; гемодиализ; витамин D 24-гидроксилаза; МКН-ХБП.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERCALCEMIA IN A PATIENT WITH CKD G5D

© Anna K. Eremkina, Anna M. Gorbacheva, Daria V. Lisina*, Alexandra A. Povaliaeva, Ekaterina A. Pigarova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Patients with chronic kidney disease are characterized by the development of mineral disorders due to a decrease in the number of functioning nephrons. These changes manifest by the development of secondary hyperparathyroidism (the overproduction of intact parathyroid hormone (PTH) associated with the serum hypocalcemia, hyperphosphatemia), dysfunctional vitamin D metabolism, bone mineralization and also extraosseous calcifications. Decreased serum PTH levels associated with hypercalcemia are suspicious for adynamic bone disease, but at the same time requires an extended differential diagnostic search (e.g. metastatic processes). One of the rare causes of hypercalcemia is a defect in 24-hydroxylase (CYP24A1). We present a case of a patient on hemodialysis with atypical secondary hyperparathyroidism and an established CYP24A1 defect.

KEYWORDS: hypercalcemia; secondary hyperparathyroidism; renal dialysis; vitamin D 24-hydroxylase; CKD-MBD.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП) различного генеза поражает до 13,4% мирового населения (10,6%, если принимать во внимание только стадии 3–5) [1]. ХБП ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью как от всех причин, так и вследствие кардиоваскулярной патологии [2]. Минеральные и костные нарушения при ХБП (МКН-ХБП) — состояние, характеризующееся нарушением минерального гомеостаза и обмена в костной ткани, кальцификацией сосудов и мягких тканей. В рамках МКН-ХБП наиболее часто встречаются нарушения фосфорно-кальциевого обмена с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [3]. Повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) может возникать уже на достаточно ранних стадиях ХБП и при отсутствии адекватного лечения сопровождаться нарастающими гипокальциемией и гиперфосфатемией, а также гиперплазией окощитовидных желез (ОЩЖ) [4].

Гипокальциемия, характерная для МКН-ХБП, развивается по причине дефицита активной формы

витамина D — кальцитриола, который, в свою очередь, обусловлен снижением активности 1 α -гидроксилазы. Это происходит по мере прогрессирующих потерь массы действующих нефронов вследствие множества причин, в частности ингибирующего влияния фактора роста фибробластов 23 типа (FGF23), а также деструкции проксимальных канальцев (места образования кальцитриола), дополнительной супрессии при ацидозе, некоторыми накапливающимися при уремии соединениями (ксантин, мочевая кислота), снижением запасов предшественников кальцитриола (в т.ч. при дефиците (<20 нг/мл) или недостаточности (20–29 нг/мл) 25(ОН)D). Последний фактор встречается примерно у 90% пациентов с ХБП 3–5Д, при этом низкие уровни 25(ОН)D сами по себе ассоциированы с прогрессированием почечной недостаточности, заболеваемостью и смертностью в данной когорте больных [1, 5].

Распространенность гиперкальциемии в когорте пациентов с терминальной стадией ХБП неизвестна, однако она чаще выявляется у пациентов с длительным анамнезом заместительной почечной терапии. Потенциальные

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

причины гиперкальциемии у пациента, находящегося на диализе, также многочисленны. Наиболее распространенными являются ятрогенные факторы: хронические передозировки кальций-содержащих фосфатбиндеров и препаратов витамина D. К гиперкальциемии также могут приводить высокая концентрация кальция в диализирующем растворе, опухолевая трансформация ОЩЖ при неудовлетворительном контроле ВГПТ и нарушении экспрессии кальций-чувствительного (CaSR) и витамин-D-зависимого (VDR) рецепторов, адинамическая костная болезнь и остеопороз. Встречаются и иные, «классические» причины гиперкальциемии, не связанные с исходной патологией почек, — например, множественная миелома, другие злокачественные новообразования, саркоидоз и иные ревматологические заболевания [6]. Также встречаются и более редкие причины гиперкальциемии, такие как дефицит 24-гидроксилазы.

Целью настоящей публикации является первое в России описание пациентки, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом, с гиперкальциемией и редким врожденным нарушением метаболизма витамина D (дефицитом 24-гидроксилазы).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Жалобы и анамнез

Пациентка 3., 42 лет, поступила в отделение патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в ноябре 2019 г. с жалобами на боли в костях (преимущественно в нижних конечностях и позвоночнике), которые беспокоили ее в течение последних 10 лет.

Пациентка длительно, с 1998 г. страдала гломеруло-нефритом (заболевание было диагностировано клинически на фоне беременности, биопсия почки не выполнялась, иммуносупрессивная терапия не проводилась). В 1999 г. было отмечено резкое прогрессирование ХБП, в связи с чем летом 2000 г. пациентка была переведена на заместительную почечную терапию программным гемодиализом через ранее сформированную артериовенозную фистулу.

Впервые сывороточная концентрация ПТГ была исследована в 2009 г., со слов, показатель находился в целевом диапазоне, однако точные цифры неизвестны. С 2009 г. пациентка несистематически получала цинакальцет в дозе 30 мг/сут, парикальцитол (дозировку уточнить затруднялась), карбонат кальция (максимально 500 мг/сут), альфакальцидол (максимально 1 мкг/сут), севеламер (максимально 800 мг/сут). Прием препаратов алюминия в анамнезе отрицает. На фоне различных схем терапии концентрация ПТГ колебалась в диапазоне от 116 до 522 пг/мл (референсный интервал лаборатории 15–65, для пациентов, получающих гемодиализ, — 130–585). По результатам лабораторных исследований от августа 2019 г. альбумин-скорректированный кальций — 2,38 ммоль/л (2,15–2,55), фосфор — 2,3 ммоль/л (0,74–1,52), ПТГ — 78,2 пг/мл.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) мягких тканей шеи по месту жительства в июле 2019 г. впервые были визуализированы образования в местах типичного расположения ОЩЖ: слева размерами 4,2–4,5 мм с микрокальцинатами с четким и неровным

контуром, справа размерами 4,4–5,0 мм с четким и ровным контуром (в норме длина ОЩЖ у взрослого человека не превышает 3–6 мм, ширина — 2–4 мм, толщина — 0,5–2,0 мм [7, 8]). По данным последующей сцинтиграфии с технетрилом замедленное выведение радиофармпрепарата отмечалось в проекции верхнего полюса щитовидной железы слева.

Наличие переломов и травм в анамнезе пациентки отрицала. Рост за жизнь значительно не изменился. В связи с диагностированным остеопорозом с 2018 г. по месту жительства стала получать антиостеопоротическую терапию деносумабом в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес, всего проведено 3 инъекции, последняя — в конце марта 2019 г.

Из осложнений заболевания у пациентки также имелись нефрогенная анемия, артериальная гипертензия с эпизодическим повышением АД до 150–180/90 мм рт.ст. Периодически получала препараты эритропоэтина, железа, блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Кроме того, в 2000 г. у пациентки был диагностирован хронический вирусный гепатит С с низкой цитолитической активностью, противовирусную терапию не получала. Наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу стойкой гастропатии, бронхитом двенадцатиперстной кишки (0,2–0,4 см). По данным эзофагогастродуоденоскопии от ноября 2019 г. у пациентки имелся очаговый поверхностный гастрит (Н. pylori-неассоциированный), эрозивный дуоденит.

На момент поступления получала терапию пантопразолом по 40 мг 2 раза в сутки, висмутом трикалия дицитратом по 120 мг 2 раза в сутки. Карбонат кальция (500 мг/сут) был отменен за 3 дня до поступления, цинакальцет (30 мг/сут) — за 2 мес, препараты витамина D (парикальцитол, альфакальцидол в максимальной дозе 1 мкг/сут) — за 3 мес.

Данные объективного осмотра при поступлении

На момент осмотра при поступлении общее состояние пациентки расценено как относительно удовлетворительное. Обращало на себя внимание астеническое телосложение: масса тела 46,0 кг, рост 169,5 см, индекс массы тела 16,0 кг/м². Кожные покровы чистые. На левом предплечье — артериовенозная фистула. Костная система развита удовлетворительно, деформаций позвоночного столба и трубчатых костей, нижней челюсти не отмечалось. Объемные образования костей не пальпировались.

Данные клинико-лабораторного обследования

По результатам лабораторных анализов в отделении выявлены мягкая гиперкальциемия (Ca общий 2,79 ммоль/л, альбумин-скорректированный Ca 2,75 ммоль/л) и гиперфосфатемия (фосфор 1,89 ммоль/л) в сочетании с нецелевой низкой концентрацией интактного ПТГ (иПТГ) — 76,22 пг/мл и нормомегниемией (0,98 ммоль/л). Кроме того, отмечено значимое повышение сывороточных концентраций маркеров костного метаболизма — остеокальцина до 213,2 нг/мл (11–43), С-концевого телопептида коллагена 1 типа до 5,15 нг/мл (0,3–0,57) при низконормальной концентрации щелочной фосфатазы — 63 Ед/л (40–150). При УЗИ визуализированы эхографические признаки объемных образований обеих верхних (справа размером до 0,8×0,5×0,4 см, слева до 0,9×0,4×0,6 см) и правой нижней (до 0,5 см) ОЩЖ.

С целью скрининга костных нарушений проведена рентгенденситометрия. Подтверждено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) относительно ожидаемых возрастных значений в Radius Total — до -4,8 SD и Radius 33% — до -3,3 SD, в проксимальном отделе бедренной кости — до -1,9 SD, Total до -1,9 SD по Т-критерию, в поясничном отделе позвоночника — до -1,2 SD по Т-критерию. По данным рентгенографии поясничного и грудного отделов позвоночника в боковых проекциях компрессионные переломы тел позвонков были исключены.

Убедительных данных за наличие внескелетной кальцификации по данным эхокардиографии, МСКТ и рентгенографии органов грудной полости получено не было. За все время наблюдения в стационаре гемодинамические показатели сохранялись в пределах референсных значений. Процедуры гемодиализа переносила удовлетворительно.

С учетом выраженной гиперфосфатемии (1,89 ммоль/л) в стационаре инициирована терапия севеламером 800 мг 3 раза в сутки, на фоне чего отмечено сохранение гиперфосфатемии (1,82 ммоль/л) и гиперкальциемии (Са общий 2,61 ммоль/л, альбумин-скорректированный Са 2,65 ммоль/л) при стабильно нецелевой для стадии ХБП концентрации иПТГ (71,7 пг/мл). Динамика показателей кальциево-фосфорного обмена в сыворотке крови в ходе госпитализации на фоне терапии севеламером 2400 мг/сут представлена в таблице 1.

В ходе госпитализации проводилась заместительная почечная терапия программным бикарбонатным гемодиализом с концентрацией кальция в диализате

1,5 ммоль/л. Достигалась удовлетворительная эффективность гемодиализа (URR=84%; eKt/v=1,94; spKt/V=2,26).

Низконормальные концентрации ПТГ в сочетании с гиперкальциемией в отсутствие терапии препаратами кальция и активными препаратами витамина D у пациентки с длительным анамнезом заместительной почечной терапии позволяли предположить наличие адинамической костной болезни. Однако биопсия костной ткани в качестве золотого стандарта диагностики этого состояния была недоступна. Тем не менее полученные лабораторные результаты не исключали других возможных причин гиперкальциемии, в связи с чем требовалось дообследование. По результатам МСКТ органов средостения клинически значимых изменений, признаков гранулематозных заболеваний выявлено не было. Для оценки состояния костной ткани была проведена скинтиграфия всего тела с Тс-99m-Технефором, которая продемонстрировала равномерное симметричное накопление радиофармпрепарата в костных структурах, аномального распределения радиоиндикатора в костях и суставах не определялось. При проведении УЗИ органов брюшной полости патологических изменений также выявлено не было.

Дополнительно были определены сывороточные концентрации различных метаболитов витамина D методом масс-спектрометрии (табл. 2). Выявлено снижение концентрации 24,25-дигидроксивитамина D₃ до 0,12 нг/мл, повышение соотношения 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃ до 374 на фоне нормальной концентрации общего 25(OH)D и повышения 1,25(OH)₂D₃. Эти данные свидетельствовали о наличии дефицита фермента 24-гидроксилазы, кото-

Таблица 1. Динамика показателей кальциево-фосфорного обмена в сыворотке крови в ходе госпитализации

Дата	Са общий, ммоль/л (2,15–2,55)	Са ион., ммоль/л (1,03–1,29)	Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л (2,15–2,55)	Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	ПТГ, пг/мл *	ЩФ, Ед/л (40–150)
12.11.2019	2,79	1,29	2,75	1,89	76,22	63
15.11.2019	2,61	1,26	2,65	1,82	71,7	-

* референсный интервал лаборатории 15–65, для пациентов, получающих гемодиализ, — 130–585.

Таблица 2. Сывороточные концентрации различных метаболитов витамина D

Метаболит	Концентрация	Единицы	Референсный диапазон
25-гидроксивитамин D ₂ (25(OH)D ₂)	0,2	нг/мл	см. общий 25(OH)D
25-гидроксивитамин D ₃ (25(OH)D ₃)	44,9	нг/мл	см. общий 25(OH)D
Общий 25(OH)D	45,1	нг/мл	20–60
24,25-дигидроксивитамин D ₃	0,12	нг/мл	0,5–5,6
3-эпи-25-гидроксивитамин-D ₃ (3-epi-25(OH)D ₃)	2,2	нг/мл	1–10
Соотношение 25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	374	-	7–25
1α,25-дигидроксивитамин D ₃ (1,25(OH) ₂ D ₃)	69	пг/мл	мужчины: 18–64 женщины: 18–78 (Mayo Clinic)

рый, в свою очередь, мог стать дополнительным этиологическим фактором гиперкальциемии и, как следствие, снижения концентрации ПТГ.

В связи с персистирующей гиперфосфатемией терапию некальцийсодержащим фосфатбиндером севеламером в дозе 2400 мг/сут рекомендовано было продолжить, с пациенткой проведена беседа о необходимости соблюдения гипофосфатной диеты. Был рекомендован низкокальциевый диализат при проведении гемодиализа по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай представляет интерес ввиду нетипичного течения МКН-ХБП, сопровождающегося низконормальным уровнем иПТГ и стойкой гиперкальциемией и потребовавшего проведения широкого дифференциально-диагностического поиска.

Учитывая длительный период лечения программным гемодиализом, в качестве ведущей диагностической концепции в представленном случае изначально рассматривалась адинамическая костная болезнь. Термин «апластическая», или «адинамическая», костная болезнь (АКБ) был впервые введен в начале 1980-х гг. [9]. АКБ относится к почечной остеодистрофии (ПОД) с низким костным обменом и характеризуется уменьшением объема кости и остеоида, истонченным остеонидным швом. В отличие от другой формы низкообменной ПОД — остеомалации — при АКБ скорость синтеза коллагена остеобластами, а также минерализация костного коллагена сохраняются субнормальными. Кроме того, при АКБ остеобластов мало или эти клетки практически не определяются, перитрабекулярный фиброз или фиброз костного мозга минимальный или отсутствует (в отличие от фиброзного остеоита). Как следствие, скорость образования новой кости существенно снижается, существенно сокращается количество участков ремоделирования [10].

Исторически возникновение АКБ связывают с алюминиевой интоксикацией вследствие плохой очистки от алюминия раствора для диализа или чрезмерного использования гидрооксида/карбоната алюминия в качестве фосфатснижающих препаратов [11]. В настоящее время к основным причинам низкого костного метаболизма при ХБП относятся дефицит витамина D, стойкая гиперфосфатемия, метаболический ацидоз, избыточная супрессия синтеза иПТГ на фоне терапии, повышенный уровень циркулирующих цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа), низкий уровень половых гормонов (эстрогенов и тестостерона), сахарный диабет и возраст старше 65 лет. Определенный вклад в снижение костного обмена вносит уменьшение пролиферации остеобластов из-за прямого влияния уремических токсинов [12].

Биопсия кости с тетрациклиновой меткой остается золотым стандартом для классификации ПОД, в том числе АКБ, при ХБП [13]. Так, биопсия кости у пациентов, находящихся на гемодиализе (средний возраст 54 ± 12 лет) выявила АКБ у 23% пациентов [14]. Ни один из этих пациентов не получал кальцитриол- или алюминий-содержащих препаратов. Сообщалось о еще более высокой распространенности АКБ — у 49% пациентов с ХБП5

додиализной стадии [15]. Тем не менее доступность данного метода резко ограничена. В рутинной практике чаще используются неинвазивные диагностические подходы с оценкой косвенных признаков, характерных для данного вида ПОД. Диагноз АКБ предполагается у пациентов с перечисленными факторами риска при стабильно низком или нормальном уровне иПТГ, низконормальном уровне щелочной фосфатазы (ЩФ), необъяснимой гиперкальциемии, наличии генерализованных болей в костях и низкоэнергетических переломов, тяжелой прогрессирующей кальцификации сосудов. Гиперкальциемия во многих случаях является следствием лечения большими дозами препаратов кальция, кальцитриолом, длительного гемодиализа с использованием концентрата с высокими концентрациями кальция или совокупности этих терапевтических мероприятий [12].

Ни один из известных биохимических маркеров фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного ремоделирования не достиг достаточного уровня диагностической точности в отношении типа ПОД. Значения иПТГ <50 пг/мл и >800 пг/мл чаще ассоциируются с развитием АКБ и фиброзно-кистозным остеоитом соответственно, хотя и не исключают возможность сочетания различных форм ПОД, так же как и концентрации иПТГ в диапазоне 100–500 пг/мл [16]. Повышение уровня костного изофермента ЩФ (bALP) у пациентов с ХБП свидетельствует о повышенной костной резорбции, в то время как его снижение вкупе с нецелевым показателем иПТГ ниже целевых значений указывает на замедленный костный обмен и АКБ. Однако определение bALP значительно ограничено доступностью и надежностью исследования [17]. Рентгеноденситометрия с оценкой МПКТ или рутинная рентгенография костей не позволяют определить тип ПОД, а лишь в целом определить изменения костной плотности, хотя по результатам второго метода можно выявить специфические зоны Лоозера.

В представленном клиническом случае не было анамнестических данных о приеме солей алюминия. Основные препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен, — цинакальцет и парикальцитол — были отменены за 2–3 мес до госпитализации. Исключение составил карбонат кальция, который пациентка перестала принимать за 3 дня до госпитализации, но он также не мог повлиять на кальциемию. По данным рентгеноденситометрии диагностировано выраженное снижение МПКТ относительно ожидаемых возрастных значений, преимущественно в периферическом отделе скелета, при этом специфических нарушений при рентгенографии не наблюдалось, переломы отсутствовали. Также не было получено данных о наличии внескелетной кальцификации. С другой стороны, имелись и характерные клинические признаки: снижение сывороточной концентрации ПТГ ниже целевого уровня, низкая активность ЩФ и гиперкальциемия. При этом данные изменения развились после инициации терапии антирезорбтивными препаратами, которые потенциально при наличии АКБ могли усугубить нарушение минерального обмена.

Снижать секрецию ПТГ, активность остеобластов и остеокластов, стимулируя таким образом развитие АКБ, может и гипермагниемия [18]. Учитывая нормомагниемия у нашей пациентки, этот механизм развития АКБ представляется маловероятным.

Несмотря на то что наиболее вероятным диагнозом у пациентов с длительными МКН-ХБП, супрессией ПТГ и гиперкальциемией является АКБ, это не исключает других причин повышения уровня кальция крови, в частности, при ПТГ-независимых процессах (например, при миеломе, саркоидозе, злокачественных новообразованиях), что требует проведения более расширенного обследования. В представленном клиническом случае последовательно были исключены гранулематозные заболевания легких, метастатическое поражение скелета и солидные опухоли грудной и брюшной полости.

Ключевым моментом в дифференциально-диагностическом поиске стало проведение гормонального исследования с оценкой метаболитов витамина D, по результатам которого у пациентки выявлен дефицит фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1), ответственного за деградацию $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Истинная частота дефицита CYP24A1 остается неизученной [19]. Дефекты в ферменте CYP24A1 являются причиной идиопатической инфантильной гиперкальциемии и служат генетическим фактором риска развития серьезного побочного эффекта при назначении колекальциферола в профилактических дозах. Мутации с потерей функции гена CYP24A1 могут быть выявлены как в детском, так и во взрослом возрасте. По данным D. Dinour и соавт. [19], данные мутации имеют рецессивный тип наследования и, кроме того, могут привести к хронической почечной недостаточности вследствие нефрокальциноза [12]. Биохимическими признаками мутаций CYP24A1 являются постоянно повышенные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [15], скачкообразная гиперкальциемия, гиперкальциурия и низкие концентрации ПТГ [13]. Доказано, что для пациентов с мутациями CYP24A1 также характерны низкие сывороточные концентрации $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ [9]. Типичный биохимический профиль (гиперкальциемия/гиперкальциурия со снижением концентрации ПТГ) может быть замаскирован сопутствующей почечной недостаточностью [12]. В связи с этим для постановки диагноза рекомендуется оценивать соотношение $25(\text{OH})\text{D}/24,25(\text{OH})_2\text{D}$. По различным данным, подтверждает дефицит CYP24A1 значение указанного показателя более 50 (по иным данным — более 80). У нашей пациентки оно составило 374. Для верификации диагноза возможно рекомендовать проведение генетического анализа [16].

Ввиду отсутствия возможности трепанобиопсии кости окончательный генез гиперкальциемии у пациентки установить не представлялось возможным. Однако, суммируя имеющиеся анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные данные, можно предположить, что повышение уровня кальция может быть обусловлено как развитием АКБ у пациентки, длительно получающей лечение программным гемодиализом, так и наличием дефекта фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1).

Открытым остается вопрос об оптимальной лечебной тактике. Лечение АКБ недостаточно изучено, а крупномасштабные проспективные рандомизированные исследования отсутствуют. В настоящее время лечение базируется на двух основных принципах: во-первых, снижение нагрузки кальцием и витамином D, во-вторых, восстановление активности ПТГ. При

использовании этих подходов АКБ обратима у значительного числа пациентов. К важным терапевтическим мероприятиям относятся применение диализирующего раствора с низкой концентрацией кальция в диализате и строгая диета с пониженным содержанием фосфатов, исключением неорганических фосфатов; назначение некальциевых фосфатбиндеров. Важно исключить применение бисфосфонатов и других антирезорбтивных агентов. Специфического длительного лечения для пациентов с гиперчувствительностью к витамину D из-за мутаций CYP24A1 не существует, традиционное лечение заключается в минимизации кожной выработки витамина D за счет уменьшения воздействия солнечного света и других источников ультрафиолетового излучения, диеты с низким содержанием кальция и отказа от продуктов и добавок, богатых витамином D. У пациентов, находящихся на гемодиализе, необходимо ограничить прием препаратов витамина D и при сохранении гиперкальциемии использовать низкокальциевый диализат [20]. В представленном случае основные рекомендации включали применение низкокальциевого диализата, отмену препаратов кальция и витамина D, коррекцию гиперфосфатемии с помощью не содержащих кальций фосфатбиндеров. Требуется оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай, характеризующийся нетипичным течением МКН-ХБП у пациентки, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом, демонстрирует важность тщательного обследования таких пациентов и дифференциальной диагностики причин гиперкальциемии. Дальнейшее накопление данных о патологии обмена витамина D в перспективе позволит разработать алгоритмы диагностики и лечения таких пациентов и, соответственно, улучшить качество их жизни и прогноз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения гранта РФФИ № 19-15-00243 «Нарушения метаболизма витамина D, обусловленные эндокринопатиями».

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

Участие авторов. Еремкина А.К. — концепция и идея статьи, получение данных, написание статьи; Горбачева А.М. — концепция статьи, получение данных, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Лисина Д.В. — концепция статьи, получение данных, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Поваляева А.А. — анализ данных, написание статьи; Пигарова Е.А. — концепция статьи, внесение в рукопись существенных правок; Мокрышева Н.Г. — получение данных, 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. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Elias RM, Dalboni MA, Coelho ACE, et al. CKD-MBD: from the Pathogenesis to the Identification and Development of Potential Novel Therapeutic Targets. *Current Osteoporosis Reports*. 2018;16(6):693-702. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0486-0>
- Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease — Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone*. 2017;100:80-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.023>
- Moe SM, Wetherill L, Decker BS, et al. Calcium-sensing Receptor Genotype and Response to Cinacalcet in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(7):1128-1138. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11141016>
- Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, et al. Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. 2019;49(4):284-293. doi: <https://doi.org/10.1159/000499187>
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 2017;9(4):328. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040328>
- Navarro JA, Sánchez MJ, Petkov V. Chronic hypercalcaemia in haemodialysis patients. *Nefrol Publ Of la Soc Esp Nefrol*. 2011;31:752-754. doi: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011Jun.10974>
- Botushanova AD, Botushanov NP, Yaneva MP. Nuclear Medicine Methods for Evaluation of Abnormal Parathyroid Glands in Patients with Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59(4):396-404. doi: <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0054>
- Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №4. — С. 178-187. [Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Voronkova IA. Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure. *Endocrine Surgery*. 2018;12(4):178-187. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/serg10039>
- Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ) (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2010. — Т. 13. — №2. — С. 18-22. [Rozhinskaya LY, Egshatyan LV. Patologiya kostnoy sistemy pri vtorichnom giperparatireoze u patsientov s terminal'noy stadiyey khronicheskoy bolezni pochek na zamestitel'noy pochechnoy terapii (gemodializ) (obzor literatury). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(2):18-22. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010218-22>
- Spasovski GB. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *The International Journal of Artificial Organs*. 2004;27(11):918-923. doi: <https://doi.org/10.1177/039139880402701103>
- Nebeker HG, Coburn JW. Aluminum and renal osteodystrophy. *Annual Review of Medicine*. 1986;37:79-95. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.37.020186.000455>
- Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus*. 2008;1(3):135-147. doi: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn040>
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2006;69(11):1945-53. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
- Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(6):1159-1166. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg116>
- Torres A, Lorenzo V, Hernández D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney International*. 1995;47(5):1434-1442. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1995.201>
- Goodman WG. Comments on plasma parathyroid hormone levels and their relationship to bone histopathology among patients undergoing dialysis. *Seminars in Dialysis*. 2007;20(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00230.x>
- Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R. Diagnosis of renal osteodystrophy. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006;36(2):13-22. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01666.x>
- Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2002;11(4):403-410. doi: <https://doi.org/10.1097/00041552-200207000-00006>
- Dinour D, Beckerman P, Ganon L, et al. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *The Journal of Urology*. 2013;190(2):552-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.3188>
- Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews*. 2016;37(5):521-547. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Лисина Дарья Валентиновна**, ординатор [Daria V. Lisina, resident], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1006-6068>; e-mail: lisinadaria@mail.ru

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

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Поваляева Александра Александровна [Alexandra A. Povaliaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Еремкина А.К., Горбачева А.М., Лисина Д.В., Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г. Дифференциально-диагностический поиск при гиперкальциемии у пациентки с терминальной почечной недостаточностью // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 425-431. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12742>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eremkina AK, Gorbacheva AM, Lisina DV, Povaliaeva AA, Pigarova EA, Mokrysheva NG. Differential diagnosis of hypercalcemia in a patient with CKD G5D. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):425–431. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12742>

УСКОРЕННАЯ ПРЕОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СО СВЕРХОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)



© Е.С. Орловская^{1,2*}, Е.Е. Ачкасов², Ю.И. Яшков³, Е.А. Зорин¹, Н.А. Ермаков¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва, Россия

Ожирение — глобальная социально-экономическая проблема. Наиболее эффективный метод лечения ожирения — бариатрическая хирургия. Представленный клинический случай демонстрирует тактику ускоренной периоперационной реабилитации пациента со сверхожирением в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Пациентка 54 лет госпитализирована с жалобами на избыточный вес, невозможность стойкого снижения веса консервативно, выраженную дневную сонливость, частые ночные пробуждения (до 8 раз за ночь). При поступлении масса тела (МТ) пациентки составляла 230 кг при росте 157 см (ИМТ 93,5 кг/м²). При обследовании выявлены синдром апноэ сна смешанного генеза крайне тяжелой степени, хроническая ночная гипоксемия крайне тяжелой степени. Проведена предоперационная подготовка по программе ускоренной периоперационной реабилитации. Длительность предоперационной подготовки составила 19 сут; достигнуто снижение веса на 40 кг (17,4% потери массы тела), компенсация коморбидных состояний. Пациентка оперирована в объеме лапароскопической рукавной резекции желудка. Течение послеоперационного периода без осложнений. Выписка из стационара на 6-е сутки. При контрольном обследовании через 1 год снижение веса до 153 кг (33,5% потери массы тела), значимое улучшение качества жизни.

Программа ускоренной периоперационной реабилитации может быть использована как альтернатива стандартной программе реабилитации с имплантацией интрагастрального баллона у пациентов с морбидным ожирением в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Применение данной методики позволяет повысить эффективность лечения данной категории пациентов, а также снизить риск развития периоперационных осложнений

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сверхожирение; бариатрическая хирургия; клинический случай; синдром обструктивного апноэ сна; периоперационное ведение; CPAP-терапия; ускоренная послеоперационная реабилитация.

ENCHANCED PREOPERATIVE REHABILITATION AS PART OF THE COMPLEX PERIOPERATIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH SUPER-OBESITY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (CLINICAL OUTLOOK)

© Ekaterina S. Orlovskaya^{1,2*}, Evgeniy E. Achkasov², Yury I. Yashkov³, Evgeniy A. Zorin¹, Nikolay A. Ermakov¹

¹Medical Rehabilitation Centre, Moscow, Russia.

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

Obesity is a global social and economic problem. The bariatric surgery is a most effective treatment for obesity. The presented clinical case demonstrates the usage of principles of enhanced perioperative rehabilitation for the preoperative preparation of a patient with super obesity and with severe obstructive sleep apnea and alveolar hypoventilation syndrome. A 54-year-old patient was hospitalized with complaints of obesity, impossibility of persistent weight loss conservatively, severe daytime sleepiness, frequent nocturnal awakenings (up to 8 times per night). The patient's weight was 230 kg with a height of 157 cm (BMI 93.5 kg / m²). The examination revealed a syndrome of sleep apnea of mixed genesis of extremely severe degree, chronic night hypoxemia of an extremely severe degree. Preoperative preparation was performed in accordance with the program of enhanced perioperative rehabilitation. The duration of preoperative preparation was 19 days; weight loss — 40 kg (%WL -17,4), compensation of comorbidities was achieved as well. After that the patient underwent a laparoscopic sleeve gastrectomy. There were no complications in the postoperative period. Length of postoperative hospital stay was 6 days. At follow-up examination one year after surgery, body weight dropped from 230 to 153 kg (%WL-33.5), a significant improvement of the quality of life was achieved.

The enhanced perioperative rehabilitation program can be successfully used as an effective method for preoperative preparation of the patients with morbid obesity in combination with severe obstructive sleep apnea syndrome and obesity hypoventilation. It can be a reasonable alternative to the standard program with preoperative intragastric balloon treatment. The use of this technique allows to increase the effectiveness of treatment of these high-risk patients, as well as to reduce the risk of perioperative complications.

KEYWORDS: super-obesity; bariatric surgery; case report; obstructive sleep apnea syndrome; perioperative care; CPAP-therapy.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2021

Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – №4. – С. 432-437

Received: 14.03.21. Accepted: 14.12.21.

doi: <https://doi.org/10.14341/omr12724>



Obesity and metabolism. 2021;18(4):432-437

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время ожирение является глобальной социально-экономической проблемой, распространенность которой приобретает масштабы пандемии. Неправильно растущая заболеваемость ожирением привлекает внимание всего мира [1, 2].

Одним из самых эффективных методов лечения ожирения является бариатрическая хирургия [3, 4]. В последние годы все большее внимание уделяется вопросам периоперационного ведения пациентов с ожирением. В связи с ежегодно возрастающим числом выполняемых бариатрических операций возникла необходимость в поиске и реализации новых стратегий, направленных на оптимизацию пери- и послеоперационного ведения пациентов с избыточным весом; методом достижения данной цели является внедрение программы ускоренного восстановления после операции (ERAS) в бариатрической хирургии [5–8]. В данных протоколах большое внимание уделяется вопросам интра- и послеоперационного ведения бариатрических пациентов, в то время как многие вопросы предоперационной подготовки и компенсации общесоматической патологии остаются дискуссионными. В частности, это касается периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Хирургические пациенты СОАС имеют более высокий риск развития осложнений [9]. На фоне гипоксемии отмечается повышение риска раневых осложнений, несостоятельности анастомозов, тромбоэмболических осложнений, ишемии миокарда, нарушений ритма сердца в раннем послеоперационном периоде. При этом у пациентов с ожирением количество осложнений всегда выше.

С учетом ряда особенностей данной категории пациентов, в том числе мнестико-интеллектуальных расстройств на фоне хронической гипоксемии, крайне низкой, по данным ряда авторов, комплаентности пациентов к продолжительному лечению в целом и СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure — методики создания постоянного положительного давления в дыхательных путях) в частности, выявляется необходимость оптими-

зации тактики периоперационной реабилитации этой группы пациентов [10, 11].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 54 лет, пенсионерка, была госпитализирована в хирургическое отделение в мае 2019 г. с жалобами на избыточный вес, невозможность стойкого снижения веса консервативно, боли в суставах при физической нагрузке, одышку при физической нагрузке и в покое, выраженную дневную сонливость, частые ночные пробуждения (до 8 раз за ночь).

Пациентка более 25 лет страдала избыточным весом. Многочисленные попытки снижения веса стойкого эффекта не приносили. После выхода на пенсию в течение 4 лет прибавка в весе составила 60 кг. В течение 1 года отмечала появление выраженной дневной сонливости, частых ночных пробуждений из-за ощущения удушья. Была госпитализирована для комплексного обследования и подготовки к бариатрической операции.

При поступлении масса тела (МТ) пациентки составила 230 кг при росте 157 см (индекс массы тела (ИМТ) 93,5 кг/м²), отмечались выраженные мнестико-интеллектуальные расстройства на фоне хронической гипоксемии, снижение критики к собственному состоянию. При осмотре — отеки передней брюшной стенки, голеней, стоп, артериальная гипертензия с повышением артериального давления до 180/100 мм рт.ст., снижение уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) до 76% в положении сидя.

По результатам проведенных лабораторных тестов выявлено снижение уровня витамина D до 7,3 нг/мл, остальные показатели (в том числе показатели липидного и углеводного обмена) были в пределах нормы.

По результатам респираторного мониторинга было зарегистрировано 129,4 эпизода апноэ обструктивного генеза и 14,6 эпизода апноэ центрального генеза. Индекс апноэ/гипопноэ составил 144 события в час. Максимальная продолжительность апноэ — 49 с; средняя длительность апноэ — 14 с. Нарушения дыхания сопровождались эпизодами тяжелых десатураций с минимальным значением 43%. Средние показатели SpO₂ в течение ночи составили 67% (рис. 1).

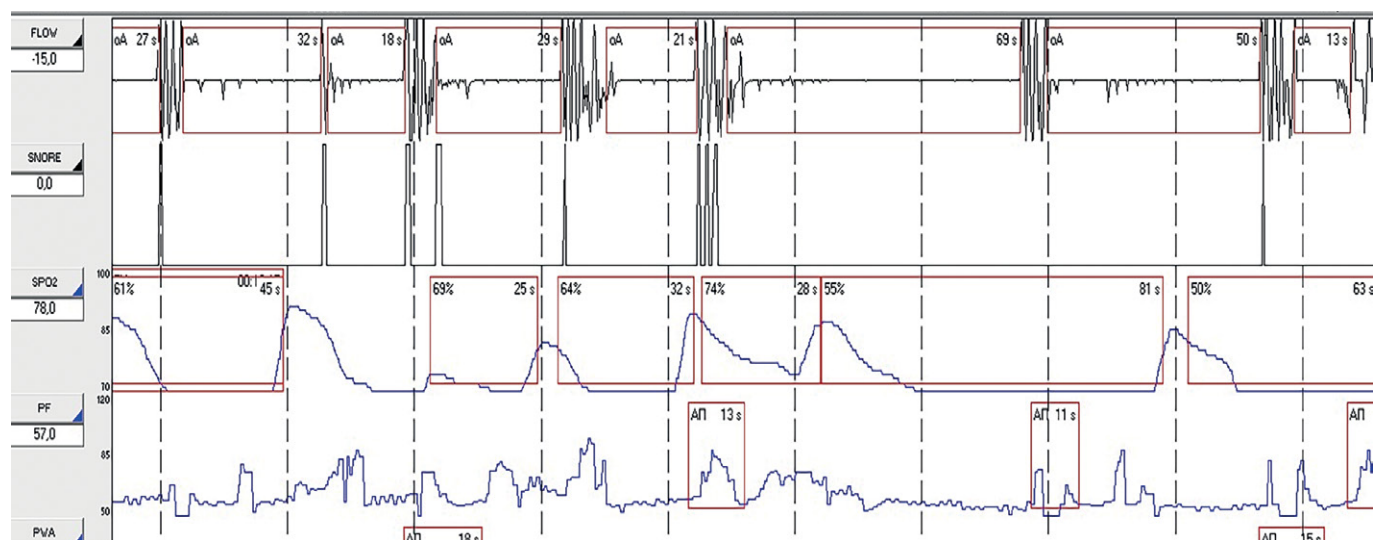


Рисунок 1. Респираторный мониторинг (5-минутная развертка).

По результатам спирометрии было выявлено значительное снижение жизненной емкости легких, умеренное снижение бронхиальной проходимости по бронхам мелкого и среднего калибра смешанного генеза (обструкция с рестрикцией).

По результатам проведенного обследования был установлен диагноз «Морбидное ожирение 3 ст. Сверхожирение. Артериальная гипертензия 2 ст. Стеатогепатоз. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, впервые выявленная. Язвы (2) луковицы 12-перстной кишки. Синдром апноэ сна смешанного генеза крайне тяжелой степени. Синдром альвеолярной гиповентиляции. Хроническая ночная гипоксемия крайне тяжелой степени».

С учетом тяжести выявленных респираторных нарушений, крайне высокого риска развития периоперационных осложнений на фоне хронической гипоксемии (в том числе, высокого риска развития несостоятельности желудочного шва, гнойно-воспалительного процесса в области вмешательства), крайне низкой комплаентности пациентки было принято решение о попытке проведения комплексной предоперационной подготовки в условиях хирургического отделения.

Программа предоперационной подготовки включала диетотерапию (1000 ккал/сут), антисекреторную, эрадикационную, гипотензивную, противоотечную терапию, профилактику тромбоэмболических осложнений, ингаляции с бронхолитиками, BiPAP-терапию (BiLevel (Biphasic) Positive Airway Pressure).

После проведения BiPAP-терапии в течение 3 сут с целью контроля эффективности лечения была выполнена мониторинговая пульсоксиметрия; отмечено сокращение числа десатураций (индекс десатураций (ИД) составил 26,3 соб./час), однако сохранялась гипоксемия крайне тяжелой степени (средняя сатурация в течение ночи сохранялась на уровне 69,57%, минимальная сатурация составила 51%). Было принято решение о дополнении BiPAP-терапии оксигенотерапией со скоростью потока увлажненного кислорода 4 л/мин. Во время бодрствования пациентки оксигенотерапия не проводилась (рис. 2).

При контрольной пульсоксиметрии через 2 сут отмечено ухудшение картины в виде нарастания ИД до 35,1 соб./час, сохранения показателей средней сатурации в течение ночи на уровне 72%, базовая сатурация составила 73,66%, минимальная сатурация — 51%; клинически отмечено ухудшение состояния в виде появления жалоб на головные боли, нарастания общей слабости (рис. 3).

В связи с отсутствием значимой положительной динамики на фоне проводившегося лечения было высказано предположение о развитии у пациентки так называемого гипоксического стимула. Была проведена коррекция параметров оксигенотерапии — поток кислорода был уменьшен до 2 л/мин.

По данным контрольной пульсоксиметрии отмечена положительная динамика — отмечено повышение средней сатурации в течение ночи до 78,84%, базовая сатурация составила 82,16%, минимальная сатурация 58% (рис. 4).

На этом фоне отмечено субъективное улучшение состояния в виде уменьшения явлений общей слабости, выраженности одышки, исчезновения головной боли, стабилизации показателей артериального давления,

повышения физической активности пациентки (до начала предоперационной подготовки пациентка перемещалась только в пределах палаты с помощью костылей; после предоперационной подготовки пациентка была активна в пределах отделения, перемещалась без костылей). По данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии отмечено полное рубцевание ранее выявленных язв луковицы 12-перстной кишки.

Был проведен консилиум с участием хирургов, терапевта, сомнолога, анестезиолога-реаниматолога: с учетом улучшения клинико-инструментальной картины на фоне предоперационной подготовки, нецелесообразности дальнейшей пролонгации предоперационной подготовки, бесперспективности продолжения консервативного лечения ожирения пациентка может быть оперирована в плановом порядке, однако риск развития периоперационных осложнений (в т.ч. кардиальных и респираторных) крайне высок.

Длительность предоперационной подготовки составила 19 сут. Отмечено снижение МТ на 40 кг (% потери массы тела 17,4). Большая часть потерянной массы тела в представленном клиническом случае — результат массивной противоотечной терапии. Также большую роль сыграли повышение уровня оксигенации крови и нормализация сна; у пациентов с СОАС отмечается выпадение глубокой фазы сна и, как следствие, нарушение выработки ряда гормонов (в частности, соматотропного гормона) и развитие инсулинорезистентности. При нормализации оксигенации крови у таких пациентов отмечается снижение МТ.

В плановом порядке пациентка была оперирована в объеме лапароскопической рукавной резекции желудка по стандартной методике с применением низкоопиоидной анестезии. Проведена экстубация на операционном столе через 5 мин после окончания операции, после чего пациентка была переведена в отделение реанимации. Сразу после экстубации была продолжена BiPAP-терапия в сочетании с оксигенотерапией. Через 2 ч после операции было разрешено пить воду, через 6 ч после операции пациентка была активизирована в условиях отделения реанимации. Через 17 ч после оперативного лечения — перевод в профильное отделение.

Течение послеоперационного периода без осложнений. В связи с проживанием пациентки в другом регионе послеоперационное наблюдение было пролонгировано до 6 сут, после чего была осуществлена выписка из стационара. После выписки из стационара было рекомендовано продолжить терапию низкомолекулярными гепаринами в течение 3 нед. Также пациентке было рекомендовано продолжение BiPAP-терапии амбулаторно, однако от данного вида лечения пациентка отказалась ввиду высокой стоимости лечебного оборудования.

При динамическом наблюдении через 1 год после операции отмечены снижение МТ до 153 кг (% потери массы тела 33,5), нормализация показателей артериального давления с отменой гипотензивных препаратов. Отмечено значительное улучшение качества жизни: по опроснику оценки качества жизни SF-36 повышение показателя физического здоровья (PH) с 17,07 до 49,3, показателя психологического здоровья (MH) — с 17,87 до 60,84.

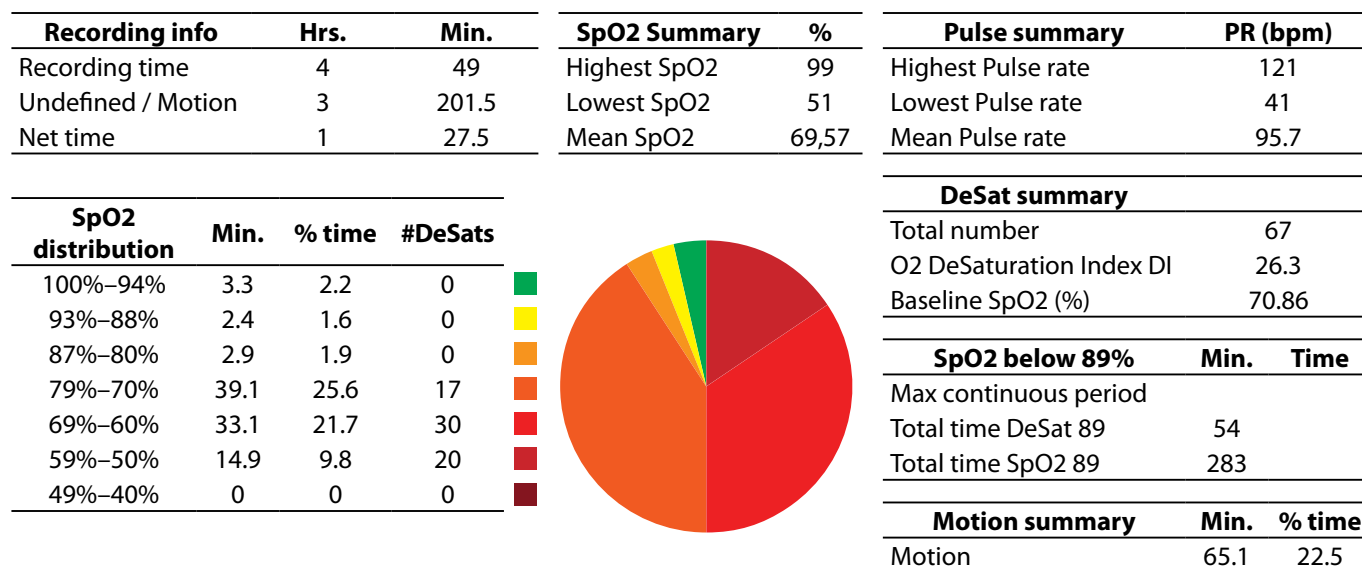


Рисунок 2. Мониторная пульсоксиметрия (3-и сутки BiPAP-терапии).

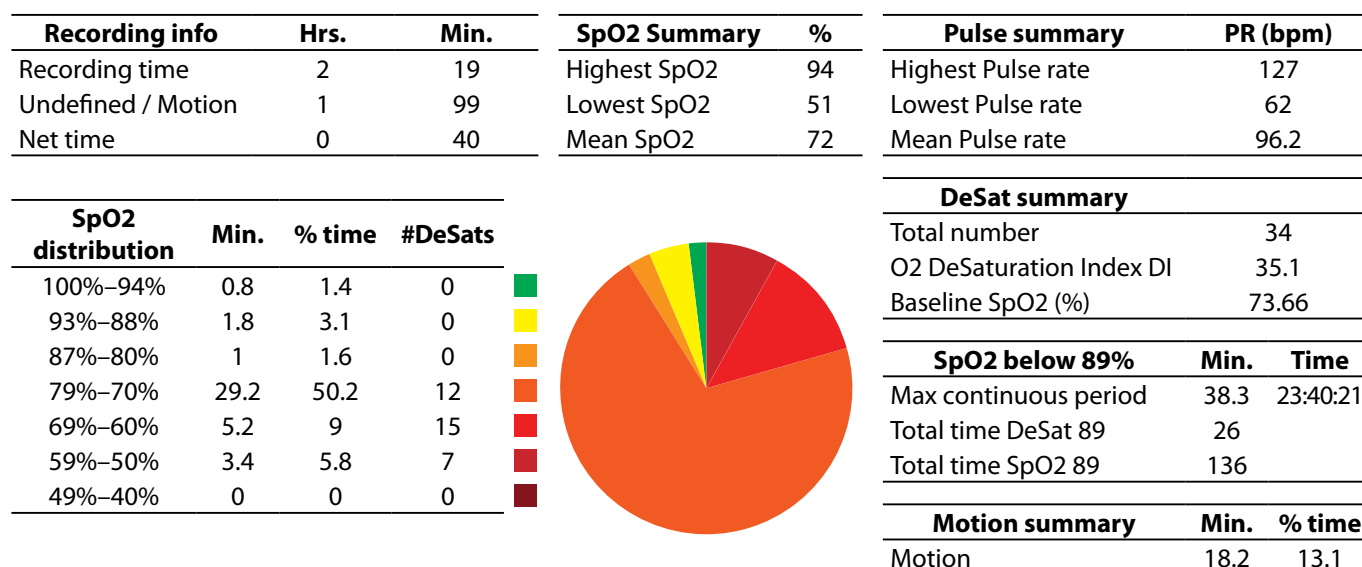


Рисунок 3. Мониторная пульсоксиметрия (6-е сутки BiPAP-терапии).

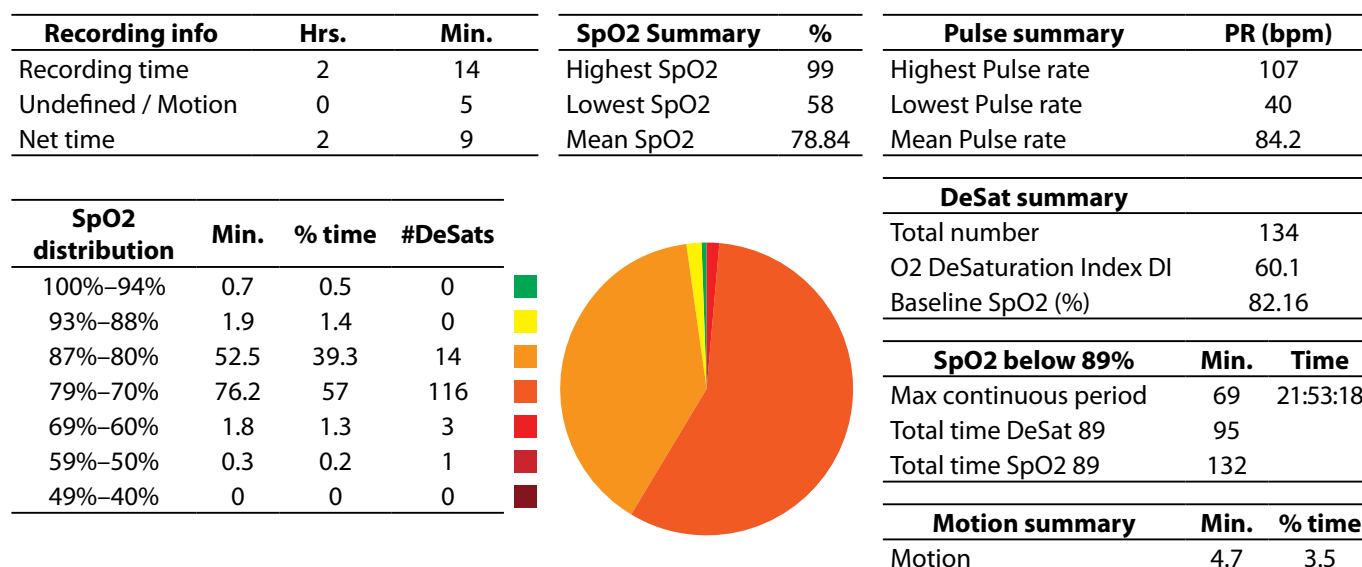


Рисунок 4. Мониторная пульсоксиметрия (на фоне BiPAP-терапии и низкочастотной оксигенотерапии).

ОБСУЖДЕНИЕ

Объем и продолжительность предоперационной подготовки пациентов с морбидным ожирением в сочетании с СОАС тяжелой степени до сих пор остаются дискуссионными.

Стандартная методика включает в себя диетотерапию, подбор терапии для коррекции коморбидной патологии, подбор параметров CPAP/BiPAP-терапии с целью коррекции апноэ, имплантацию интрагастрального баллона. Предоперационная подготовка проводится амбулаторно, длится от нескольких недель до нескольких месяцев, а оперативное лечение проводится только после стабилизации МТ и компенсации коморбидных состояний. Данная методика имеет ряд отрицательных моментов, обусловленных невозможностью адекватного контроля эффективности проводимой терапии и трудностями ее коррекции, высокой стоимостью оборудования для проведения амбулаторной CPAP-терапии (как и в случае установки внутрижелудочного баллона перед операцией), а также повышением риска осложнений периоперационного периода. Так, одним из клинических проявлений СОАС является гастроэзофагеальный рефлюкс в период сна; после установки внутрижелудочного баллона отмечается высокая частота развития тошноты и рвоты; в совокупности эти два фактора повышают риск развития респираторных осложнений на этапе предоперационной подготовки из-за более высокой вероятности аспирации желудочного содержимого. Длительность предоперационной подготовки также является отрицательным моментом из-за низкой комплаентности данной категории пациентов. Так, в период с 2011 по 2016 гг. 25 пациентов отказались от предложенного плана дооперационного лечения из-за его продолжительности и стоимости лечебного оборудования; также был зафиксирован 1 летальный исход у пациента с ожирением 3 ст. и СОАС тяжелой степени в первые сутки после имплантации внутрижелудочного баллона вследствие развития аспирации желудочного содержимого.

Разработанная методика подразумевает проведение краткосрочной комплексной предоперационной подготовки в условиях стационара, а также отказ от имплантации внутрижелудочного баллона. Программа включает в себя диетотерапию с суточной калорийностью рациона 1000 ккал, лечение сопутствующих заболеваний, инициацию CPAP/BiPAP-терапии, при необходимости — дополнительное проведение оксигенотерапии. В отличие от стандартной методики продолжительность ускоренной предоперационной подготовки составляет от нескольких суток до нескольких недель. К настоящему времени по указанной ускоренной методике нами подготовлены, а затем прооперированы 63 пациента с мор-

бидным ожирением и СОАС тяжелой степени. При этом не было зафиксировано каких-либо осложнений периоперационного периода, связанных с ее применением; летальных исходов не было. Представленное наблюдение демонстрирует возможности применения современных методик ускоренной реабилитации для снижения операционного риска при подготовке крайне тяжелых пациентов с СОАС к выполнению бариатрических операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа ускоренной периоперационной реабилитации может быть использована как альтернатива стандартной программе реабилитации с имплантацией интрагастрального баллона у пациентов с морбидным ожирением в сочетании с СОАС. Применение данной методики позволяет повысить эффективность лечения данной категории пациентов, а также снизить риск развития периоперационных осложнений. Тем не менее для полноценного анализа требуется накопление опыта и большее количество пролеченных пациентов с использованием описанной программы ускоренной предоперационной реабилитации, в связи с чем полученные результаты, описанные в данном клиническом наблюдении, требуют осторожной интерпретации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обследование пациентки проводилось на базе ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России без привлечения дополнительного финансирования.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

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

Участие авторов. Орловская Е.С. — получение, анализ данных и интерпретация результатов; написание статьи; Ачкасов Е.Е. — существенный вклад в разработку дизайна исследования; внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи; Яшков Ю.И. — существенный вклад в разработку дизайна исследования; внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи; Зорин Е.А. — существенный вклад в разработку дизайна исследования; внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи; Ермаков Н.А. — существенный вклад в разработку дизайна исследования; внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dietz WH, Baur LA, Hall K, et al. Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. *Lancet*. 2015;385:2521-2533. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61748-7)
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431-1437. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.2008.102>
3. Hakim NS, Favretti F, Segato G, Dilleman B. Bariatric surgery. UK; 2011.
4. SAGES guideline for clinical application of laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(3):387-405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.01.010>
5. Lemanu DP, Singh PP, Berridge K, et al. Randomized clinical trial of enhanced recovery versus standard care after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Br J Surg*. 2013;100:482-489. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9026>

6. Joliat GR, Labgaa I, Petermann D, et al. Cost-benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2015;102:1676-1683. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9957>
7. King PM, Blazeby JM, Ewings P, et al. The influence of an enhanced recovery programme on clinical outcomes, costs and quality of life after surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2006;8:506-513. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.00963.x>
8. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *World J Surg*. 2016;40:2065-2083. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3492-3>
9. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:199-207. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.1784>
10. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice Parameters for the Use of Continuous and Bilevel Positive Airway Pressure Devices to Treat Adult Patients With Sleep-Related Breathing Disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-380. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/29.3.375>
11. Lemanu DP, Srinivasa S, Singh PP, et al. Optimizing perioperative care in bariatric surgery patients. *Obes Surg*. 2012;22:979-990. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0648-6>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Орловская Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Orlovskaya, MD]**; адрес: Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3 [address: 3 Ivan'kovskoe Highway, 125367 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-3067>; eLibrary SPIN: 8336-0910; e-mail: eka2057@mail.ru

Ачкасов Евгений Евгеньевич, д.м.н., профессор [Evgeniy E. Achkasov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>; eLibrary SPIN: 5291-0906; e-mail: 2215.g23@rambler.ru

Яшков Юрий Иванович, д.м.н. [Yury I. Yashkov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6592-1036>;

eLibrary SPIN: 8933-3745; e-mail: yu@yashkov.ru

Зорин Евгений Александрович, к.м.н. [Evgeniy A. Zorin, MD, PhD]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0624-540X>;

e-mail: zorin.e.al@gmail.com

Ермаков Николай Александрович, к.м.н. [Nikolay A. Ermakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1271-7960>;

eLibrary SPIN: 5985-9032; e-mail: n-ermakov@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку/ Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Орловская Е.С., Ачкасов Е.Е., Яшков Ю.И., Зорин Е.А., Ермаков Н.А. Ускоренная предоперационная подготовка в составе комплексной периоперационной реабилитации пациентов со сверхожирением и синдромом обструктивного апноэ (клиническое наблюдение) // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 432-437. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12724>

TO CITE THIS ARTICLE:

Orlovskaya ES, Achkasov EE, Yashkov Yul, Zorin EA, Ermakov NA. Enhanced preoperative rehabilitation as part of the complex perioperative rehabilitation of patients with super-obesity and obstructive sleep apnea syndrome (clinical outlook). *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):432-437. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12724>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА



© Л.К. Дзеранова, А.С. Шутова*, Е.А. Пигарова, П.А. Старостина, Н.А. Хуцишвили, С.Ю. Воротникова, А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко, В.Н. Азизян, А.М. Лапшина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Тиреотоксикоз, проявляющийся жалобами на повышенную возбудимость и эмоциональную лабильность, эпизоды сердцебиения, повышение уровней свободных тетраiodтирона (Т4) и трийодтирона (Т3) в сыворотке крови, является одним из наиболее распространенных эндокринологических синдромов. Однако при интерпретации показателей тиреоидного статуса необходимо учитывать вероятность наличия у пациента центрального генеза данного состояния. Важную роль играет своевременная диагностика тиреотропином, так как она ассоциирована с улучшением отдаленного прогноза и увеличением продолжительности жизни пациентов. Необходимо отметить, что у некоторых пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими тиреотропный гормон (ТТГ), в клинической картине заболевания на первый план выступают проявления гиперпродукции прочих тропных гормонов аденогипофиза, в первую очередь — соматотропного гормона и пролактина, что приводит к развитию акромегалии или гиперпролактинемии соответственно. В статье на примере 2 пациентов представлены принципы диагностики и патогномичные клинические проявления тиреотропином, а также продемонстрирована эффективность применения аналогов соматостатина в лечении этой патологии. Использование препаратов данной группы как в пред-, так и в послеоперационном периоде позволяет нивелировать гормональную активность ТТГ-секретирующей аденомы, предотвратить развитие необратимых метаболических осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новообразования гипофиза; тиреотоксикоз; тиреотропинома; аналоги соматостатина.

LONG ACTION SOMATOSTATIN ANALOGUES IN PATIENTS WITH TSH-SECRETED PITUITARY ADENOMAS: TREATMENT EXPERIENCE

© Larisa K. Dzeranova, Aleksandra S. Shutova*, Ekaterina A. Pigarova, Polina A. Starostina, Natalia A. Khutsishvili, Svetlana Yu. Vorotnikova, Andrei Yu. Grigoriev, Oksana V. Ivashchenko, Vilen N. Azyan, Anastasia M. Lapshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Thyrotoxicosis, which characteristics are increased excitability, emotional lability, tachycardia episodes, increasing of free fractions of tetraiodothyronine (T4) and triiodothyronine (T3) is one of the most common endocrinological syndromes. However, during the interpretation of thyroid status it is very important to take into account the possibility that a patient has TSH-secreting pituitary adenoma. Timely diagnosis of TSH-secreting adenomas plays prominent role in guiding the treatment course since it is associated with an improvement of long-term prognosis and an increase of the patient's total life expectancy. Needed to underline that in some patients with TSH-secreting adenomas manifestations of the other pituitary hormones hypersecretion (first of all — somatotropin and prolactin) come to the fore, that lead to the development of acromegaly and hyperprolactinemia accordingly. Our work basing on two clinical cases presents main principles of diagnosis and specific clinical manifestations of TSH-secreting pituitary adenomas and demonstrates efficacy of somatostatin analogues in the treatment of this pathology.

KEYWORDS: pituitary neoplasms; thyrotoxicosis, thyrotropinoma, somatostatin analogue.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Жалобы на повышенную возбудимость и эмоциональную лабильность, эпизоды сердцебиения, дрожь в теле, повышение уровней свободных тетраiodтирона (Т4) и трийодтирона (Т3) в сыворотке крови — диагностика широко распространенного синдрома тиреотоксикоза не вызывает затруднений. Однако, несмотря на кажущуюся однозначность наблюдаемой клинико-лабораторной картины, не следует спешить с установлением стереотипного диагноза. При интерпретации показателей тиреоидного статуса необходимо учитывать вероятность наличия у пациен-

та тиреотоксикоза центрального генеза, диагностика которого ассоциирована с улучшением отдаленного прогноза и увеличением продолжительности жизни пациентов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Тиреотоксический синдром, развивающийся при тиреотропиноме, наиболее часто приходится дифференцировать с ТТГ-независимым тиреотоксикозом, причинами которого могут быть болезнь Грейвса, узловой токсический зоб, реже — токсическая аденома щитовидной железы.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Для болезни Грейвса характерны наличие антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), отсутствующих при тиреотропине, а также закономерно сниженный уровень ТТГ на фоне высокого уровня тиреоидных гормонов. При проведении скинтиграфии отмечается диффузное повышение общей накопительной функции щитовидной железы.

При наличии узловатого токсического зоба, помимо характерных изменений по данным ультразвукового исследования (УЗИ), обнаруживаются участки повышенного захвата радиоизотопного препарата тканью щитовидной железы («горячие» узлы) при скинтиграфии. Гипертиреоидное состояние сопровождается снижением уровня ТТГ в сыворотке крови, антитела к рецептору ТТГ не выявляются.

Специфическим диагностическим критерием центрального генеза тиреотоксикоза, обусловленного ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза, является неадекватная корреляция уровней тиреоидных гормонов и ТТГ: увеличение содержания в крови свободных фракций Т4 и Т3 на фоне повышенной или нормальной концентрации ТТГ; а также наличие аденомы гипофиза при магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии [1].

Состояния, при которых избыточная либо нормальная секреция ТТГ сочетается с повышенным уровнем свободных фракций Т3 и Т4, обозначают как синдромы неконтролируемой секреции ТТГ. В таких случаях необходимо проведение дифференциальной диагностики ТТГ-секретирующей аденомы и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ), для которого также характерно повышение концентрации гормонов щитовидной железы в сочетании с повышенной или нормальной концентрацией ТТГ в сыворотке крови [2].

СРТГ относится к группе редких состояний, обусловленных снижением чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам вследствие мутаций в гене, кодирующем рецепторы щитовидной железы. У 80% больных заболевание имеет наследственный аутосомно-доминантный характер, что обуславливает возможность появления семейных форм. Клинические проявления СРТГ зависят от локализации и степени функциональной активности мутации. Характерные признаки — наличие зоба, задержка физического и полового развития, гиперактивность и тахикардия в покое. Необходимо отметить, что симптомы могут быть различными в зависимости от того, является ли резистентность к тиреоидным гормонам общей или гипофизарной. Так, зоб часто отсутствует при общей резистентности, а проявления тиреотоксикоза более характерны для гипофизарной резистентности [3].

Напротив, обнаружение неврологических симптомов (нарушений полей и остроты зрения, головной боли) или клинических признаков избытка гормонов гипофиза, а также визуализация аденомы гипофиза при КТ/МРТ характерны для тиреотропином [1, 4]. Наиболее надежным методом, позволяющим верифицировать наличие СРТГ, является молекулярно-генетическое исследование, обнаруживающее мутации в генах, кодирующих рецепторы тиреоидных гормонов [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Тиреотропинома представляет собой редкое заболевание, частота которого составляет около 1–2,8% всех аденом гипофиза [6]. Впервые случай центрального гипертиреоза, обусловленного ТТГ-секретирующей опухолью гипофиза, описан в 1960 г. [7]. К настоящему времени в литературе опубликовано около 535 случаев ТТГ-секретирующих аденом гипофиза [8]. Благодаря использованию в клинической практике высокочувствительных иммунометрических методов определения ТТГ, а также широкой доступности МРТ и КТ, частота выявления тиреотропином постепенно увеличивается [9].

Клиническая манифестация ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза происходит в различные возрастные периоды, однако пик приходится на пятое десятилетие. Женщины и мужчины подвержены данной патологии в равной степени [4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТИРЕОТРОПИНОМ

Тиреотрофы составляют около 5% клеток передней доли гипофиза. Опухоли, состоящие из этих клеток, практически всегда доброкачественные, описано лишь одно наблюдение опухоли с множественными метастазами, казуистическим случаем является ее эктопическая локализация [10, 11].

Большинство тиреотропином (72%) характеризуются моногомональной секрецией, чаще всего в сочетании с повышением уровня α -субъединицы, которая не обладает гормональной активностью и является общей для всех гликопротеиновых гормонов (к ним относят ТТГ, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и хорионический гонадотропин (ХГ)). По данным P. Beck-Ressoz и соавт., около 25% тиреотропином обладают смешанной секрецией, чаще встречается сочетание гиперсекреции ТТГ и соматотропного гормона (СТГ) (18,3%), реже — ТТГ и пролактина (9,7%) и крайне редко — ТТГ и гонадотропных гормонов (1,7%) [12]. При этом в других исследованиях косекреция ТТГ и других гормонов гипофиза наблюдалась примерно в 40% случаев, в 55% которых выявлена коэкспрессия с СТГ, а в 40% — коэкспрессия с пролактином [8, 13]. Следует отметить, что положительная иммуноэкспрессия, выявленная по данным иммуногистохимического исследования, не всегда сопровождается повышением концентрации гормонов в крови. В таких случаях говорят о наличии «немой» аденомы гипофиза. Причинами развития феномена «молчания» аденом гипофиза могут быть нарушения экспрессии факторов транскрипции (таких как Pit-1, DAX-1 и Tpit), альтерация сигнального пути гена, синтез биологически инертных молекул или нарушение высвобождения гормона из клетки.

Большинство ТТГ-секретирующих опухолей гипофиза — макроаденомы (87%). При гистологическом исследовании опухоли часто выявляют выраженный фиброзный компонент и признаки инвазивности [12]. Экспрессия рецепторов к дофамину и тиреотропин-релизинг-гормону (ТРГ) может сильно варьировать. Рецепторы к соматостатину встречаются в большинстве случаев тиреотропином, что обуславливает эффективность использования аналогов соматостатина у данной группы пациентов [6, 14–17].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выраженность симптомов тиреотоксикоза далеко не всегда соответствует уровню повышения свободных фракций Т4 и Т3 в крови. Более того, встречаются случаи эутиреоза у пациентов с тиреотропиномой, не получающих лечения [18]. Примечательно, что у некоторых пациентов в клинической картине заболевания на первый план выступают проявления гиперпродукции прочих тропных гормонов аденогипофиза, в первую очередь — СТГ и пролактина, что приводит к развитию акромегалии или гиперпролактинемии соответственно. Это подчеркивает необходимость измерения уровней ТТГ и свободных фракций гормонов щитовидной железы у всех пациентов с выявленными аденомами гипофиза. Осложнения тиреотоксикоза, такие как фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, встречаются в 25% случаев и напрямую коррелируют с продолжительностью пребывания пациента в состоянии тиреотоксикоза [4].

Диффузное увеличение щитовидной железы наблюдается практически у всех пациентов даже после субтотальной резекции в анамнезе. Известно несколько случаев сочетания тиреотропиномы с многоузловым зобом, болезнью Хашимото, высокодифференцированным раком щитовидной железы и болезнью Грейвса [19–21].

Как и другие опухоли гипофиза, ТТГ-секретирующая аденома может приводить к развитию гипопитуитаризма. Неврологические симптомы опухолевого роста, такие как сужение полей зрения и головная боль, встречаются в 40 и 20% случаев соответственно [22, 23].

Кроме того, важно помнить, что тиреотропинома может являться частью синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа [24], а также встречаться в рамках синдрома МакКьюна–Олбрайта [25].

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза является восстановление эутиреоза, устранение симптомов тиреотоксикоза и удаление опухоли. Методом выбора считается хирургическое лечение. В зависимости от размеров и топографо-анатомических характеристик опухоли выполняется эндоскопическая трансназальная либо транскраниальная аденомэктомия. Для тиреотропином характерно наличие участков фиброза, придающих опухоли каменистую плотность, что, наряду с инвазией в окружающие структуры, может препятствовать радикальному удалению аденомы. При наличии противопоказаний к оперативному лечению или отказе пациента возможно проведение радиотерапии с последующим назначением аналогов соматостатина. Хирургическое лечение само по себе либо в сочетании с лучевой терапией приводит к радикальному удалению опухоли и достижению эутиреоза у трети пациентов. Стойкого эутиреоза при наличии остаточной опухолевой ткани удается добиться с помощью консервативной терапии.

Наиболее эффективным медикаментозным лечением ТТГ-секретирующих аденом гипофиза является терапия аналогами соматостатина. По данным P. Beck-Peccos, L. Persani и соавт. [1], назначение препаратов данной

группы приводило к нормализации показателей ТТГ, Т4 св., Т3 св. у 95% пациентов. У ряда пациентов с изначально нормальным уровнем ТТГ на фоне лечения он не менялся, но снижалась биологическая активность гормона [26–29]. Всестороннее обследование: оценка тиреоидного статуса, исследование уровней тропных гормонов гипофиза, МРТ головного мозга с контрастным усилением рекомендуется проводить 2–3 раза в течение первого года после операции, далее — 1 раз в год.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Тиреотропинома, как правило, резистентна к повышенному уровню тиреоидных гормонов, но обладает особенной чувствительностью к снижению их количества, что объясняет высокую секрецию ТТГ и более агрессивный рост опухоли после ошибочного проведения тиреоидэктомии, радиойодтерапии и назначения тиреостатиков [30–32]. P. Beck-Peccos и соавт. обобщили данные 253 пациентов и установили, что макроаденомы с инвазивным ростом встречались у 49% пациентов с предшествующим радикальным удалением щитовидной железы против 27% случаев с сохранной щитовидной железой. Микроаденомы и эндоселлярные макроаденомы достоверно чаще встречались во 2-й группе [19]. Однако высокая частота ошибочного проведения лечебных манипуляций по блокированию функции щитовидной железы обуславливает необходимость акцентирования внимания на этом этапе диагностического поиска.

У пациентов, получающих заместительную терапию после предшествующей тиреоидэктомии или радиойодтерапии, установить наличие ТТГ-секретирующей аденомы гораздо сложнее, чем в случаях тиреотропиномы при интактной щитовидной железе. Подсказкой, указывающей на наличие тиреотоксикоза центрального генеза, может служить факт отсутствия снижения уровня ТТГ на фоне назначения заместительной дозы левотироксина по поводу проведенных радикальных вмешательств.

Другим лабораторным проявлением опухолевой секреции ТТГ является повышенный уровень α -субъединицы, который выявляют в 2/3 наблюдений. В 80% случаев соотношение α -субъединица/ТТГ превышает 1. Это соотношение вычисляют, используя формулу:

концентрация α -субъединицы в крови (мг/л) / концентрация ТТГ (мЕд/л) $\times 10$.

Было показано, что очень высокий уровень α -субъединицы либо резкое и значительное падение секреции ТТГ и α -субъединицы может быть маркером снижения степени дифференцировки опухоли и ее агрессивного роста [11]. В сложных диагностических случаях показано проведение функциональных проб. К стимуляционным тестам относится проба с ТРГ. В 83% случаев у пациентов с тиреотропиномой отсутствует ответ на введение ТРГ. Подавляющая проба с трийодтиронином (проба Вернера) основана на способности тиреоидных гормонов по принципу отрицательной обратной связи угнетать секрецию ТТГ у здоровых людей, при этом в случае тиреотропиномы подавления секреции ТТГ не происходит. Данный тест относится к числу самых чувствительных и специфичных для диагностики тиреотропиномы у пациентов после радиойодтерапии или тиреоидэктомии

в анамнезе [1]. Необходимо отметить, что проба противопоказана пожилым людям, а также лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Алгоритм диагностики тиреотропином включает обязательное проведение МРТ или КТ головного мозга, предпочтительным методом визуализации новообразований гипоталамо-гипофизарной области считается МРТ. Супраселлярный рост или инвазия в кавернозные синусы наблюдается в 72% случаев, в то время как интраселлярные микроаденомы встречаются всего у 13% пациентов. Корреляция между уровнем ТТГ в крови и размером опухоли при тиреотропиномах отсутствует [20].

Цель описания предлагаемых клинических случаев — демонстрация необходимости своевременного установления диагноза и незамедлительной инициации патогенетически обусловленного лечения аналогами соматостатина с целью улучшения дальнейшего прогноза жизни. Имеющийся опыт применения аналогов соматостатина пролонгированного действия при лечении тиреотропином, в частности ланреотида, может улучшить прогноз пациентов с тиреотоксикозом центрального генеза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка Н., 45 лет, иллюстрация клинического случая приведена на рисунке 1. История заболевания началась с появления упорной, плохо купируемой приемом анальгетиков головной боли, эпизодов тахикардии, чрезмерного психического возбуждения. При амбулаторном обследовании проведена оценка гормонального статуса пациентки: отмечено повышение уровней Т4 св. и Т3 св. на фоне нормального показателя ТТГ. Установлен диагноз: «Диффузный токсический зоб», назначена терапия тиамазолом (Тирозол) в дозе 10 мг/сут, на фоне которой достигнуто эутиреоидное состояние, однако при отмене тиреостатического препарата возник рецидив тиреотоксикоза.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России отмечено увеличение размера кистей и стоп на фоне сохранения жалоб на головную боль, эмоциональную лабильность и учащение пульса. По результатам клинико-лабораторного обследования

выявлено повышение уровней Т4 св. до 21,3 пмоль/л (9–20 пмоль/л), Т3 св. до 7,1 пмоль/л (2,6–5,7 пмоль/л), при этом показатель ТТГ находился в пределах референса — 0,7 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л), антитела к рецептору ТТГ отсутствовали. По данным сцинтиграфии щитовидной железы — диффузное повышение ее общей накопительной функции. Отмечено повышение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) до 643,5 нг/мл (60–280 нг/мл), отсутствие подавления СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

По данным МРТ головного мозга обнаружено интрасупра-, латероселлярно расположенное новообразование аденогипофиза размерами 13×15×11 мм, прилежащее к зрительному перекресту. Нарушения остроты и полей зрения отсутствовали.

Сочетание клинической картины проявлений акромегалии и синдрома тиреотоксикоза, результатов лабораторного исследования и выявленной опухоли гипофиза явилось основанием для установления диагноза смешанной макроаденомы гипофиза.

Учитывая размеры гормонально-активного образования, его расположение в непосредственной близости от хиазмы зрительных нервов, принято решение о проведении оперативного лечения. Выполнена эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде развития гипопитуитаризма, признаков несахарного диабета не отмечено. По лабораторным данным показатели Т4 св. и Т3 св. находились в пределах референсных значений (14,2 и 3,8 пмоль/л соответственно), отмечено адекватное подавление СТГ в ходе ОГТТ, что свидетельствовало об эффективности проведенного лечения — купировании тиреотоксикоза, обусловленного избыточной продукцией ТТГ макроаденомой гипофиза, ремиссии акромегалии.

По результатам иммуногистохимического исследования выявлена положительная гормональная иммунноэкспрессия: в большей степени — ТТГ (100% клеток), в меньшей — СТГ (около 50% клеток), что подтвердило наличие у пациентки смешанной ТТГ- и СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, отмечена выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2-го подтипа (на мембране более 80% опухолевых клеток), индекс пролиферации ki-67 — 2,8 %, 100% клеток позитивны к Pit1.

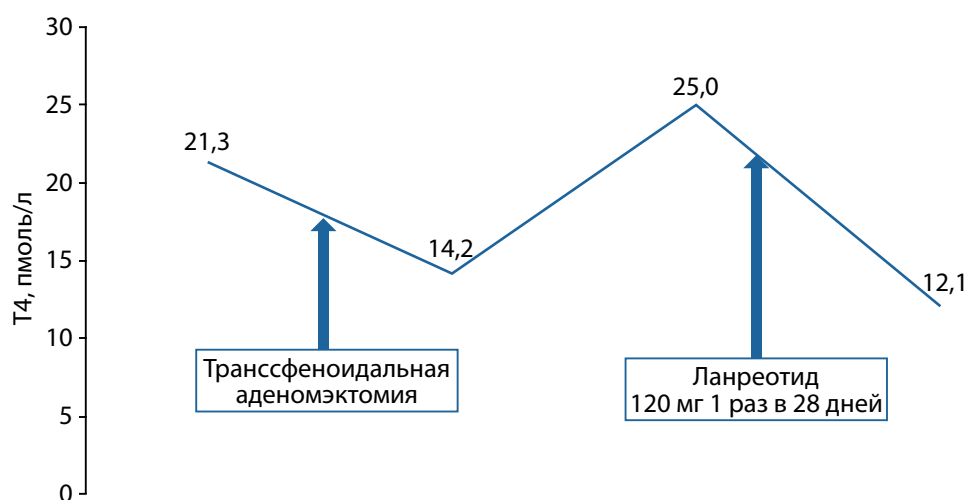


Рисунок 1. Динамика уровня свободного тетрайодтиронина в крови у пациентки Н.

Однако через 2 мес после проведенной аденомэктомии пациентка вновь обратилась к врачу с жалобами на учащенное сердцебиение, эпизоды плаксивости, сменяющиеся ажитацией. По данным обследования наблюдалось повышение свободных фракций тиреоидных гормонов: Т4 — 25 пмоль/л, Т3 — 6,1 пмоль/л, развился рецидив тиреотоксикоза вследствие продолжающейся гормональной активности.

Возникновение рецидива тиреотоксикоза спустя не продолжительное время после проведенного хирургического лечения определило необходимость разработки тактики дальнейшего лечения. Наблюдаемая клиническая картина могла быть следствием одного из двух сценариев: продолженного роста гормонально-активного новообразования гипофиза на месте удаленной аденомы или ее неполного удаления в ходе транссфеноидальной аденомэктомии. Несомненным являлось одно — присутствие продолжающейся патологической гиперсекреции ТТГ. Учитывая этиологию избыточной гормональной активности, принято решение о назначении терапии аналогом соматостатина пролонгированного действия — был выбран ланреотид. Выбор препарата обусловлен анализом литературы с описанием опыта применения ланреотида зарубежными коллегами, подтверждающим высокую эффективность его использования при ТТГ-секретирующих аденомах. Так, А. Shimatsu и соавт. в ходе проведения мультицентрового исследования доказали эффективность и безопасность применения ланреотида при тиреотропиномах, что проявлялось в успешном контроле секреции ТТГ и уровня тиреоидных гормонов и уменьшении размеров опухоли [33]. Группа исследователей во главе с J.M. Kuhn также показала преимущество назначения ланреотида, основанное на положительном тренде купирования тиреотоксикоза и уменьшения объема аденом на фоне приема препарата, при отсутствии значимых побочных эффектов [34].

Таким образом, пациентке Н. инициирована терапия агонистом соматостатина пролонгированного действия — ланреотидом — в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней. Согласно контрольному анализу крови, через 1 мес после первой инъекции препарата уровни Т4 св. и Т3 св. находились в пределах референсных значений — 12,1 и 3,2 пмоль/л соответственно, отмечен регресс проявлений тиреотоксикоза — купирование тахикардии, нивелирование признаков эмоциональной лабильности и чрезмерной возбудимости. Переносимость препарата удовлетворительная, из побочных эффектов отмечен кратковременный дискомфорт желудочно-кишечного тракта (вздутие, неприятные ощущения после приема пищи), не нарушающий качество жизни и не ставший причиной отказа от приема препарата, в настоящее время лечение продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ СЛУЧАЯ

Данное клиническое наблюдение представляет собой пример эффективности лечения гормонально-активной аденомы гипофиза аналогом соматостатина. Своевременно установленный диагноз позволил провести хирургическое вмешательство, предотвратить развитие осложнений ведущих патологических состояний — тиреотоксикоза и акромегалии: возникновения наруше-

ний сердечно-сосудистой системы, таких как фибрилляция предсердий, сопровождающаяся значительным повышением риска тромбэмболических нарушений, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, увеличение риска переломов в связи с развитием остеопении, нарушения углеводного обмена.

Несмотря на возникновение рецидива тиреотоксикоза через 2 мес после транссфеноидальной аденомэктомии, назначение аналога соматостатина пролонгированного действия — ланреотида, являясь патогенетически ориентированной терапией, позволило нивелировать избыточную гормональную секрецию и вызываемые ею нарушения функционирования организма. Высокая степень экспрессии рецепторов соматостатина на мембране опухолевых клеток обусловила выраженную чувствительность аденомы к проводимому лечению и быстрое достижение целевых значений содержания тиреоидных гормонов в крови. Важнейшим свойством аналогов соматостатина пролонгированного действия, особенно ланреотида, является антипролиферативный эффект. Помимо снижения гормональной активности аденомы, препарат обладает способностью уменьшать размеры опухоли [33–35]. Данный факт приобретает особое значение в контексте рассматриваемого нами клинического случая, когда через 2 мес после проведенной транссфеноидальной аденомэктомии возобновилась гормональная гиперсекреция, наиболее вероятной причиной которой мог быть рост новообразования *de novo* или наличие остаточной ткани опухоли. Применение ланреотида в данном случае обоснованно при любой причине продолжающейся гиперсекреции ТТГ. Кроме того, использование аналога соматостатина пролонгированного действия позволяет улучшить контроль над течением заболевания ввиду поддержания стабильной концентрации препарата в крови в промежутки времени между инъекциями и снижения проявлений побочных эффектов, связанных с замедлением моторики желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря. При этом отсутствие необходимости ежедневных инъекций, неизбежных при использовании короткодействующих препаратов, улучшает качество жизни пациентов.

Данные многочисленных работ коррелируют с приводимыми нами, так, Н. Socin, J. Bertherat и соавт. показали, что терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия способствует снижению уровня ТТГ и восстановлению эутиреоидного статуса пациентов в подавляющем большинстве случаев — около 90% [28–32]. Использование аналогов соматостатина приводит к уменьшению размеров аденомы гипофиза у 40% пациентов и к исчезновению зрительных нарушений в 70% случаев [28, 32]. В редких случаях выраженная супрессия синтеза ТТГ может требовать инициации терапии левотироксином. Необходимо подчеркнуть важность динамического мониторинга на фоне лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Следующее клиническое наблюдение.

Пациент Ю., 56 лет. Жалобы на ухудшение самочувствия появились 8 лет назад, когда артериальное давление вместо привычных 120/80 мм рт. ст. достигло

190/100 мм рт. ст., возникли тахикардия и ощущение «трепетания» в области сердца. По данным электрокардиографии диагностирована фибрилляция предсердий, назначена антикоагулянтная и ритм-урежающая терапия.

При последующем обследовании выявлено повышение свободных фракций тиреоидных гормонов в крови: Т4 св. — 30 пмоль/л (9–20 пмоль/л), Т3 св. — 6,1 пмоль/л (2,6–5,7 пмоль/л), при этом снижения уровня ТТГ не наблюдалось: ТТГ — 3,1 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л). По данным УЗИ объем щитовидной железы увеличен — 36,2 мл (до 25 мл у мужчин). Отмечено нарушение толерантности к глюкозе: уровень глюкозы в сыворотке крови натощак — 5,9 ммоль/л (до 5,6 ммоль/л), через 2 ч после ОГТТ — 8,2 ммоль/л (до 7,8 ммоль/л), рекомендовано наблюдение.

На фоне сохранения жалоб на перебои в работе сердца, артериальную гипертензию до 180/90 мм рт.ст., а также появления эпизодов головной боли и эмоционального беспокойства пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В анализе крови: повышение уровней Т4 св. до 34,9 пмоль/л, Т3 св. до 6,8 пмоль/л, при этом показатель ТТГ находился в пределах референса — 1,9 мМЕ/л, антитела к рецептору ТТГ отсутствовали. По данным сцинтиграфии щитовидной железы выявлено диффузное повышение ее общей накопительной функции. Кроме того, впервые выявлено повышение ИФР-1 до 476 нг/мл (16–245 нг/мл), отсутствие подавления СТГ в ходе ОГТТ. Уровень HbA_{1c} — 6,7%. По данным проведенного клиничко-лабораторного обследования подтверждено персистирование фибрилляции предсердий, согласно эхокардиографии верифицирована гипертрофическая кардиомиопатия. По данным рентгенденситометрии отмечено наличие остеопении (Т-критерий -1,9 в проксимальном отделе бедренной кости). Проведена МРТ головного мозга: обнаружено интра- супраселлярно расположенное новообразование аденогипофиза размерами 12×18×17 мм. Нарушений остроты и полей зрения не выявлено.

Наблюдаемая клиническая картина синдрома тиреотоксикоза и акромегалии послужила основанием для установления диагноза ТТГ-, СТГ-секретирующей макроаденомы гипофиза. Выраженность признаков гор-

мональной гиперсекреции, значительные размеры новообразования гипофиза свидетельствовали в пользу необходимости нейрохирургического лечения. Однако длительность тиреотоксикоза и развившиеся в связи с этим сердечно-сосудистые осложнения явились препятствием для проведения нейрохирургического вмешательства. Данная клиническая ситуация требовала особенного внимания в связи с повышенным риском развития у пациента периоперативного тиреотоксического криза, учитывая относительно высокие показатели свободных фракций тиреоидных гормонов в крови и наличие предсуществующих осложнений. С целью компенсации состояния пациента и подготовки к хирургическому лечению принято решение о назначении терапии пролонгированным аналогом соматостатина — ланреотидом, в отношении которого показано уменьшение риска развития «тиреоидного шторма» в ходе хирургического вмешательства и в последующем послеоперационном периоде [33]. Предоперационная терапия представляла проведение 2 инъекций ланреотида в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней. Через 1 мес после начала лечения достигнуто купирование тиреотоксикоза: Т4 св. — 13,2 пмоль/л, Т3 св. — 4,1 пмоль/л, частота сердечных сокращений в покое не превышала 70 уд/мин, исчезла головная боль. Динамика уровня Т4 св. в крови представлена на рисунке 2. Субъективно пациент отметил улучшение самочувствия и повышение работоспособности. Значимых побочных явлений не наблюдалось. Учитывая выраженный положительный эффект проводимой терапии ланреотидом в виде достижения эутиреоза, в марте 2019 г. проведена трансназальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде уровни тиреоидных гормонов находились в пределах референсных значений (Т4 св. — 14,1 пмоль/л, Т3 св. — 4,6 пмоль/л), отмечена нормализация уровня ИФР-1 (127 нг/мл), таким образом, достигнуты ремиссия акромегалии, купирование тиреотоксикоза. По результатам иммуногистохимического исследования подтверждена гормональная иммуноэкспрессия: ТТГ — до 80% опухолевых клеток, СТГ — 60% клеток аденомы; таким образом, верифицирован диагноз смешанной ТТГ- и СТГ-продуцирующей аденомы. Индекс пролиферации ki-67 — 1,8%.

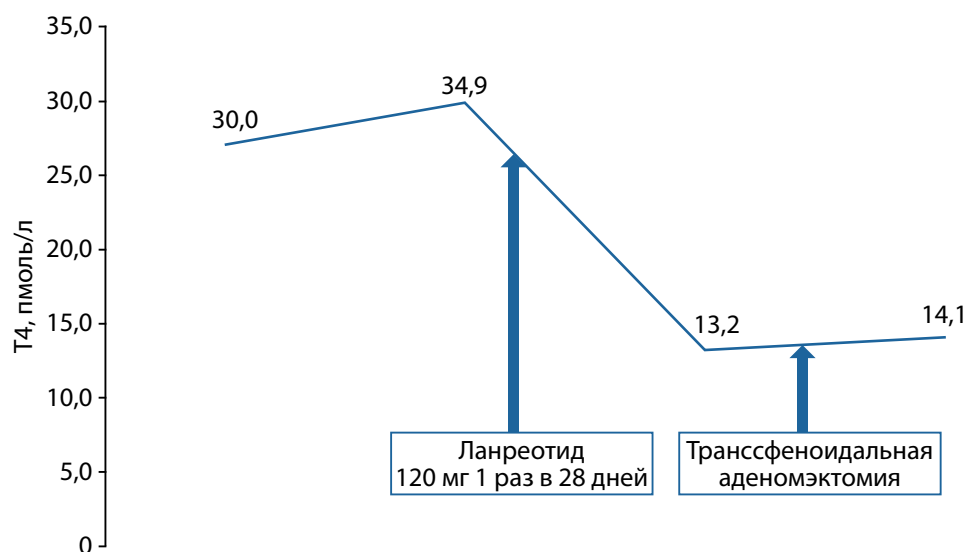


Рисунок 2. Динамика уровня свободного тетрайодтиронина в крови у пациента Ю.

ОБСУЖДЕНИЕ СЛУЧАЯ

Представленное наблюдение наглядно демонстрирует, что продолжительное отсутствие патогенетического лечения вследствие поздно установленного диагноза привело к развитию развернутого спектра осложнений тиреотоксикоза и акромегалии. К сожалению, несмотря на применение всего доступного арсенала лечебных мероприятий — как медикаментозных, так и хирургических, обратного развития выявленных осложнений достичь не удалось. Вторичный тиреотоксикоз, не компенсированный в течение длительного времени, послужил причиной развития постоянной формы фибрилляции предсердий, являющейся значимым фактором риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий тромбоэмболического характера. Акромегалия, наличие которой было установлено лишь спустя 1 год после манифестации тиреотоксикоза центрального генеза, явилась причиной патологического расширения камер сердца и развития кардиомиопатии, вероятным исходом которой может стать хроническая сердечная недостаточность, формированию которой способствуют имеющаяся гипертоническая болезнь и возраст пациента.

Важно подчеркнуть, что уже на заре возникновения симптомов у пациента присутствовали жалобы, патогномоничные как для вторичного тиреотоксикоза — тахикардия, фибрилляция предсердий, повышение свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне неизмененного ТТГ, так и для акромегалии — метаболические нарушения, в первую очередь, декомпенсация углеводного обмена, а также кардиомиопатия.

Выраженный тиреотоксикоз мог привести к развитию периоперационного «тиреоидного шторма», которой проявляется возникновением неконтролируемой тахикардии, фульминантным повышением температуры, что осложняет проведение необходимых этапов лечения. Однако инициация терапии пролонгированным аналогом соматостатина — ланреотидом — позволила нивелировать фатальные проявления тиреотоксикоза и акромегалии, улучшить состояние пациента и сделать возможным проведение нейрохирургической операции без увеличения сопутствующих рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для эффективного лечения, предотвращения осложнений и улучшения прогноза жизни пациентов важно своевременное установление правильного диагноза, проведение патогенетических лечебных мероприятий. Целесообразным является использование аналогов соматостатина пролонгированного действия

у пациентов со смешанными ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза. Имеющийся у нас клинический опыт, в совокупности с данными литературы, свидетельствует о целесообразности применения пролонгированного аналога соматостатина — ланреотида. Препарат продемонстрировал эффективность и безопасность в приведенных клинических ситуациях — в качестве предоперационной подготовки и обеспечения эутиреоза в периоперационном периоде, а также при возобновлении тиреотоксикоза центрального генеза после проведенного хирургического лечения. Важным действием ланреотида является его антипролиферативная активность. Следует отметить удобство применения препарата — ланреотид выпускается в виде предварительно заполненного и готового к применению шприца с возможностью проведения самостоятельной подкожной инъекции в домашних условиях.

Таким образом, использование препаратов пролонгированного действия, в частности ланреотида, как в пред-, так и в послеоперационном периоде позволяет нивелировать гормональную и пролиферативную активность смешанных ТТГ-секретирующих аденом гипофиза, предотвратить развитие необратимых осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

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. Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Шутова А.С. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Пигарова Е.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Старостина П.А. — сбор данных, коррекция текста; Хуцишвили Н.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Вороникова С.Ю. — анализ полученных данных, коррекция текста; Григорьев А.Ю. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Иващенко О.В. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Азизян В.Н. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Лапшина А.М. — проведение морфологического и иммуногистохимического исследований послеоперационного материала, коррекция текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию их медицинских данных в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(9):524-528. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0276>
2. Timmons JG, Mukhopadhyay B. Hyperthyroxinemia with a non-suppressed TSH: how to confidently reach a diagnosis in this clinical conundrum. *Hormones (Athens).* 2020;19(3):311-315. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00180-3>
3. Калдымова ВА, Кияев А.В., Тюльпаков А.Н. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам // *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* — 2013. — Т. 9. — №1. — С. 51-53. [Kaldymova VA, Kiyayev AV, Tyulpakov AN. Syndromes of resistance to thyroid hormone. *Clinical and experimental thyroidology.* 2013;9(1):51-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139151-53>
4. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):76-82. doi: <https://doi.org/10.1159/000351007>

5. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TRalpha and TRbeta isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017;3:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0046-z>
6. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg*. 2014;121(6):1462-1473. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>
7. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med*. 1960;28:497-500. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(60\)90181-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(60)90181-9)
8. De Herdt C, Philippe E, De Block C. Endocrine tumours: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):R65-R74. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0162>
9. Luo P, Zhang L, Yang L, An Z, Tan H. Progress in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of TSH-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.580264>
10. Li X, Zhao B, Hou B, et al. Case Report and Literature Review: Ectopic Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma in the Suprasellar Region. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619161>
11. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):529-533. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432799>
12. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. *Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas*. 2019. Eds. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
13. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary*. 2019;22(1):79-88. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0921-3>
14. Gesundheit N, Petrick PA, Nissim M, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biochemical heterogeneity. Case reports and follow-up of nine patients. *Ann Intern Med*. 1989;111(10):827-835. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-10-827>
15. Fang HJ, Fu Y, Wu HW, et al. Short-term Preoperative Octreotide for Thyrotropin-secreting Pituitary Adenoma. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(8):936-942. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.204098>
16. Gatto F, Barbieri F, Gatti M, et al. Balance between somatostatin and D2 receptor expression drives TSH-secreting adenoma response to somatostatin analogues and dopastatins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):407-414. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04200.x>
17. Yoshihara A, Isozaki O, Hizuka N, et al. Expression of type 5 somatostatin receptor in TSH-secreting pituitary adenomas: a possible marker for predicting long-term response to octreotide therapy. *Endocr J*. 2007;54(1):133-138. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k06-133>
18. Yamakita N, Ikeda T, Murai T, et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma discovered as a pituitary incidentaloma. *Intern Med*. 1995;34(11):1055-1060. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.1055>
19. Fu J, Wu A, Wang X, et al. Concurrent Graves' Disease and TSH Secreting Pituitary Adenoma Presenting Suppressed Thyrotropin Levels: A Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:523. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00523>
20. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1996;17(6):610-638. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>
21. Ohta S, Nishizawa S, Oki Y, et al. Coexistence of thyrotropin-producing pituitary adenoma with papillary adenocarcinoma of the thyroid—a case report and surgical strategy. *Pituitary*. 2001;4(4):271-274. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1020758716771>
22. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. *Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas*. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA); 2000.
23. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):597-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>
24. Asteria C, Anagni M, Persani L, et al. Loss of heterozygosity of the MEN1 gene in a large series of TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(10):796-801. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03343929>
25. Gessl A, Freissmuth M, Czech T, et al. Growth hormone-prolactin-thyrotropin-secreting pituitary adenoma in atypical McCune-Albright syndrome with functionally normal Gs alpha protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):1128-1134. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962285>
26. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):123-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2007.10.001>
27. Chanson P. Octreotide Therapy for Thyroid-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: A Follow-up of 52 Patients. *Ann Intern Med*. 1993;119(3):236. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-3-199308010-00010>
28. Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):433-442. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>
29. Bertherat J, Brue T, Enjalbert A, et al. Somatostatin receptors on thyrotropin-secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon in vivo and in vitro hormonal secretions. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):540-546. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1353505>
30. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, et al. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors: Diagnostic Criteria, Thyroid Hormone Sensitivity, and Treatment Outcome in 25 Patients Followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):476-486. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5505>
31. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. In: *Thyroid Disease*. Available from: www.thyroidmanager.org
32. Beck-Peccoz P, Persani L. *TSH-producing adenomas*. In Jameson JL, DeGroot LJ editors. *Endocrinology*, ed 5. Philadelphia: Saunders; 2010.
33. Shimatsu A, Nakamura A, Takahashi Y, et al. Preoperative and long-term efficacy and safety of lanreotide autogel in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a multicenter, single-arm, phase 3 study in Japan. *Endocr J*. 2021;68(7):EJ20-0707. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0707>
34. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H, et al. Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1487-1491. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6548>
35. Ito T, Fujimori N, Honma Y, et al. Long-term safety and efficacy of lanreotide autogel in Japanese patients with neuroendocrine tumors: Final results of a phase II open-label extension study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(5):e153-e161. doi: <https://doi.org/10.1111/ajco.13371>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Шутова Александра Сергеевна**, аспирант [Aleksandra S. Shutova, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Старостина Полина Андреевна [Polina A. Starostina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6963-8294>; eLibrary SPIN: 5295-0536; e-mail: pollina.a.p@yandex.ru

Хуцишвили Наталья Андреевна [Natalia A. Khutsishvili]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5497-835X>;

eLibrary SPIN: 4320-0752; e-mail: khutsishvilinatalia98@gmail.com

Воротникова Светлана Юрьевна [Svetlana Yu. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>;

eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н. [Andrei Yu. Grigoriev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>;

eLibrary SPIN 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com

Иващенко Оксана Владимировна [Oksana V. Ivashchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>;

eLibrary SPIN 7031-3273; e-mail: leviv@rambler.ru

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>;

eLibrary SPIN: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>;

eLibrary SPIN 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Старостина П.А., Хуцишвили Н.А., Воротникова С.Ю., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Азизян В.Н., Лапшина А.М. Опыт применения аналогов соматостатина пролонгированного действия у пациентов с ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 438-446. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12768>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Shutova AS, Pigarova EA, Starostina PA, Khutsishvili NA, Vorotnikova SYu, Grigoriev AYu, Ivashchenko OV, Azyan VN, Lapshina AM. Long action somatostatin analogues in patients with TSH-secreting pituitary adenomas: treatment experience. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):438-446. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12768>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И ВОЗВРАТА ПОТЕРЯННОГО ВЕСА ПОСЛЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ



© А.Е. Неймарк*, М.А. Молоткова, Е.Н. Кравчук, О.В. Корнюшин

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Продольная резекция желудка, первоначально предложенная как часть двухэтапной операции более 15 лет назад, признана самостоятельной, эффективной интервенцией для лечения ожирения. Целью данного обзора стала оценка эффективности продольной резекции желудка на основании данных о наблюдении за пациентами в отдаленные сроки. Был выполнен поиск в двух базах данных, по результатам отбора выделено 33 литературных источника. В данном обзоре авторы оценили некоторые параметры, характеризующие эффективность продольной резекции в отдаленные сроки после операции. Процент наблюдения за пациентами в отдаленном периоде (follow up, %) варьировал от 5,6 до 97%, ожидаемого снижения % follow up с течением времени не произошло. Авторами высказано предположение о подобных результатах в связи с неоднородностью данных анализируемых источников. К пятилетнему сроку выявленный средний % follow up не соответствовал оптимальному рекомендованному уровню наблюдения за прооперированными пациентами к данному сроку. Наиболее распространенный критерий для оценки возврата веса — увеличение массы тела более чем на 10 кг от наименьшего достигнутого. Распространенность данного явления составила от 26,3 до 44%. Среди причин, predisposing к возврату веса, выделяют исходный высокий индекс массы тела, пожилой возраст, дилатацию сформированного желудка. При отсутствии универсального определения различных терминов (follow up, неудовлетворительный результат операции, возврат веса и т.д.) результаты одних и тех же пациентов при использовании различных дефиниций будут отличаться, существует необходимость в принятии стандартов при описании данных явлений. Несмотря на вероятность возникновения возврата веса после продольной резекции, данная операция является относительно простой с технической точки зрения, более безопасной, с ее помощью можно достичь улучшения течения сопутствующей патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия), улучшить качество и увеличить длительность жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; бариатрическая хирургия; продольная резекция; возврат веса.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF WEIGHT LOSS AND THE RETURN OF LOST WEIGHT AFTER SLEEVE GASTRECTOMY IN THE LONG TERM FOLLOW-UP PERIOD

© Aleksandr E. Neimark*, Mariia A. Molotkova, Ekaterina N. Kravchuk, Oleg V. Korniyushin

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Sleeve gastrectomy, originally proposed as part of a two-stage operation, more than 15 years ago, is recognized as an independent, effective intervention for the treatment of obesity. The purpose of this review was to evaluate the effectiveness of sleeve gastrectomy based on data on long-term follow-up of patients. A search was performed in two databases, 33 literary sources were selected based on the results of the selection. In this review, the authors evaluated some parameters characterizing the effectiveness of sleeve gastrectomy in the long term after surgery. The percentage of follow-up of patients in the long-term period (follow up, %) varied from 5,6% to 97%, the expected decrease in % follow up over time did not occur. The authors have suggested similar results due to the heterogeneity of the data of the analyzed sources. By the five-year period, the detected average % of follow-up did not correspond to the optimal recommended level of follow-up for operated patients by this time. The most common criterion for assessing the return of weight is an increase in body weight by more than 10 kg from the lowest achieved. The prevalence of this phenomenon ranged from 26.3% to 44%. Among the reasons predisposing to weight loss are the initial high BMI, old age, dilatation of the formed stomach. In the absence of a universal definition of various terms (follow up, unsatisfactory result of surgery, weight loss, etc.), the results among the same patients when using different definitions will differ, there is a need to adopt standards when describing these phenomena. Despite the likelihood of weight loss after longitudinal resection, this operation is relatively simple from a technical point of view, safer, it can be used to improve the course of concomitant pathology (diabetes mellitus, hypertension), improve the quality and increase the life expectancy of patients.

KEYWORDS: obesity; bariatric surgery; sleeve gastrectomy; weight gain.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение было признано ВОЗ глобальной эпидемией 21 год назад, с тех пор число пациентов с ожирением лишь растет. В 2016 г. более чем 1,9 млрд людей старше 18 лет имели избыточную массу тела, среди них свыше 650 млн взрослых страдали ожирением [1]. Данное заболевание является причиной снижения качества жизни, повышает риск возникновения различных заболеваний, накладывает значимое бремя на систему здравоохранения [2–5].

Бариатрическая хирургия — наиболее эффективный способ борьбы с ожирением, а также ассоциированными с ним метаболическими нарушениями, различными формами онкологических заболеваний, сердечно-сосудистыми событиями, способствует снижению смертности и повышению качества жизни пациентов [6–9].

В последние 15 лет продольная резекция желудка (ПРЖ) стала одной из наиболее популярных бариатрических операций во всем мире ввиду технической простоты выполнения, хороших результатов в короткие, средне-отдаленные сроки после операции и меньшего числа послеоперационных осложнений [10, 11]. При этом эффективность вмешательства в отдаленном периоде требовала уточнения.

В настоящее время постепенно накапливаются данные об отдаленных результатах продольной резекции желудка (ПРЖ) [12–14]. Необходимо отметить, что подобных исследований не так много. Однако мы все же имеем представление о том, что, несмотря на высокую эффективность ПРЖ в короткие и средне-отдаленные сроки, существует такая проблема, как возврат веса, которая подвергает сомнению устойчивый долгосрочный эффект операции, что может повлечь за собой ассоциированные с ожирением заболевания, включая рецидив сахарного диабета 2 типа [15].

При всей значимости данной проблемы нет универсального определения феномена возврата веса. По данным проведенного в одной из социальных сетей опроса среди бариатрических хирургов, оказалось, что наиболее часто используемый в литературе критерий (набор более 10 кг от наименьшей достигнутой массы тела) не столь популярен на практике среди опрошенных. Максимальное количество голосов набрал вариант с достижением индекса массы тела (ИМТ) более 35 кг/м² [16].

Кроме того, трудности представляет оценка истинной распространенности данного явления. По данным обзора M. Lauti et al., распространенность варьирует от 5,7% к 2-летнему сроку наблюдения до 75,6% к 6 годам [17]. Однако вновь возникают трудности при подобном сравнении между собой различных определений и отличающихся когорт больных. Кроме того, низкий уровень наблюдения за пациентами искажает получаемые данные и, по всей видимости, является независимым фактором возврата веса. По данным литературы, оптимальным уровнем наблюдения за прооперированными пациентами является более 75% к 5-летнему сроку, минимальным — в каждый период 61% [18].

ЦЕЛЬ

Целью данного обзора являлась оценка эффективности ПРЖ, исходя из имеющихся данных о наблюдении за пациентами в послеоперационном периоде. Были поставлены задачи — оценить процент пациентов,

за которыми продолжается наблюдение после операции, и сравнить его в различные сроки, выявить наиболее распространенные термины, используемые для определения возврата веса, а также оценить распространенность возврата веса среди пациентов после ПРЖ, по данным средне-отдаленных и отдаленных результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был выполнен поиск статей в базах данных: PubMed, Google Scholar.

1. Стратегия поиска PubMed — путем комбинации 2 групп терминов «sleeve gastrectomy» или «vertical gastrectomy» или «gastrectomy» или «bariatric surgery» и «weight gain» или «weight regain» или «weight recidivism», алгоритм представлен ниже (рис. 1).
2. Также была просмотрена первая тысяча результатов по релевантности поиска Google Scholar — поиск статей, содержащих следующие словосочетания: «sleeve gastrectomy» «weight regain», а также «follow up», соответствующие дате издания статьи 2015–2021 гг., выделено 26 статей для просмотра аннотаций, исключены повторяющиеся с поиском в PubMed.

В сумме по результатам поиска в базах данных выделено 94 статьи, аннотации которых были просмотрены авторами независимо друг от друга.

Критерии исключения на данном этапе отбора: статьи о результатах лечения ожирения у детей, со сроками наблюдения менее 3 лет, если это вторичные источники, исследования с числом включенных в анализ пациентов менее 100, кроме того, были исключены статьи, в которых оценивался общий возврат веса для всех операций (например, желудочное шунтирование + продольная резекция). В результате было выделено 33 статьи для дальнейшей экстракции данных [19–51].

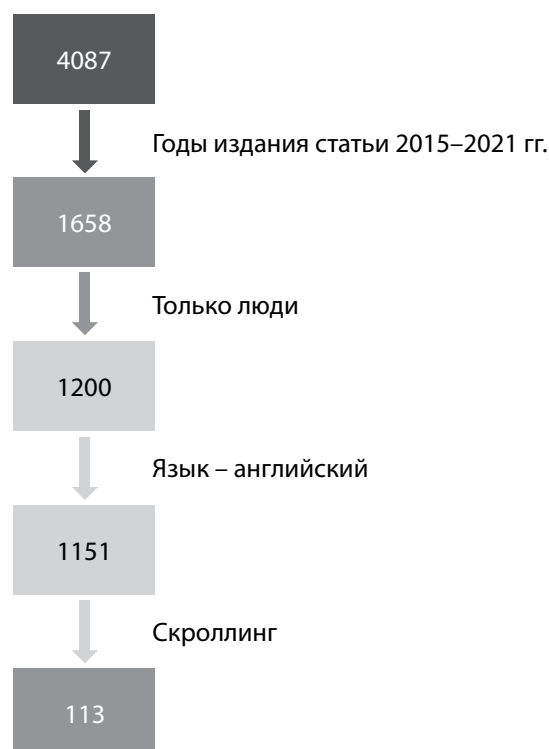


Рисунок 1. Алгоритм отбора статей из базы данных PubMed.

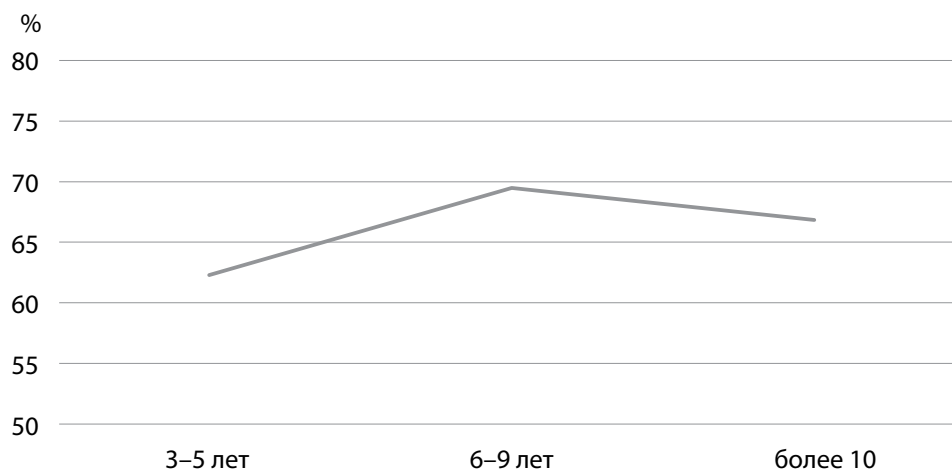


Рисунок 2. Средний follow up в различные периоды послеоперационного наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность периода наблюдения за пациентами варьировала от 3 до 11 лет, составив в среднем 5,66 года. Средние предоперационный ИМТ — 43,96 кг/м², вес до операции — 121,4 кг, возраст — 39,4 года, женщин — 11 048, мужчин — 5543.

Немаловажным в оценке результатов проведенных операций является процент пациентов, за которыми продолжается наблюдение в послеоперационном периоде.

Согласно предложенным стандартам презентации послеоперационных результатов бариатрической и метаболической хирургии, авторам рекомендовано определять % follow up как процент пациентов, достигших определенного периода наблюдения, относительно изначального количества включенных в исследование пациентов [52]. Когда речь идет о проспективных исследованиях, % follow up должен отражать процент пациентов от изначальной группы, которые оставались под наблюдением до определенных точек оценки (например, 1 год) или конечной

точки. Среди анализируемых статей процент follow up варьировал от 5,6 до 97%. Авторы большей части анализируемых работ использовали вышеописанный метод оценки, однако в части источников имеется значение данного параметра, но не описан метод его оценки, либо же данный параметр не оценивался вовсе.

По данным проведенного анализа источников при сроке наблюдения от 3 до 5 лет, процент follow up в среднем оказался равным 62,3% (17 источников), при сроке наблюдения от 6 до 9 лет — 69,4% (7 источников), 10 лет и более — 66,8% (3 источника), в прочих — не описано. В данной ситуации ожидаемо было увидеть максимальный % follow up в наиболее ранние сроки наблюдения за пациентами и постепенное снижение % follow up с течением времени, однако, по полученным нами результатам, данного снижения не произошло. По-видимому, это связано с несколькими факторами, в том числе количеством статей в каждой подгруппе и однородностью данных внутри них. Имеющаяся тенденция изображена ниже (рис. 2).

Таблица 1. Критерии, отражающие динамику веса в послеоперационном периоде

Критерий	Определение	n
Абсолютные		
ИМТ	масса тела, кг/рост, м ²	22
Вес	масса тела, кг	8
Относительные		
%EWL	(вес до операции – текущий вес) / (вес до операции – «идеальный» вес (25 кг/м ²) × 100	25
%EBMIL	[ΔИМТ / (ИМТ до операции – 25)] × 100, где ΔИМТ = (ИМТ до операции) – (текущий ИМТ)	11
<i>Необходимо отметить, что данные показатели значимо зависят от изначального ИМТ. Чем больше весит пациент, тем меньше % EWL и %EBMIL, и наоборот.</i>		
%TWL	[(вес до операции) – (текущий вес)] / [(вес до операции)] × 100	15
%WL	(текущий вес – вес до операции) / вес до операции	3

Данный показатель (%WL) более близок к абсолютным значениям потери веса, так как нет других критериев, кроме изначального веса пациента

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; EWL — excess weight loss; EBMIL — excess body mass index loss; TWL — total weight loss; WL — weight loss; n — количество источников, в которых оценивался данный параметр.

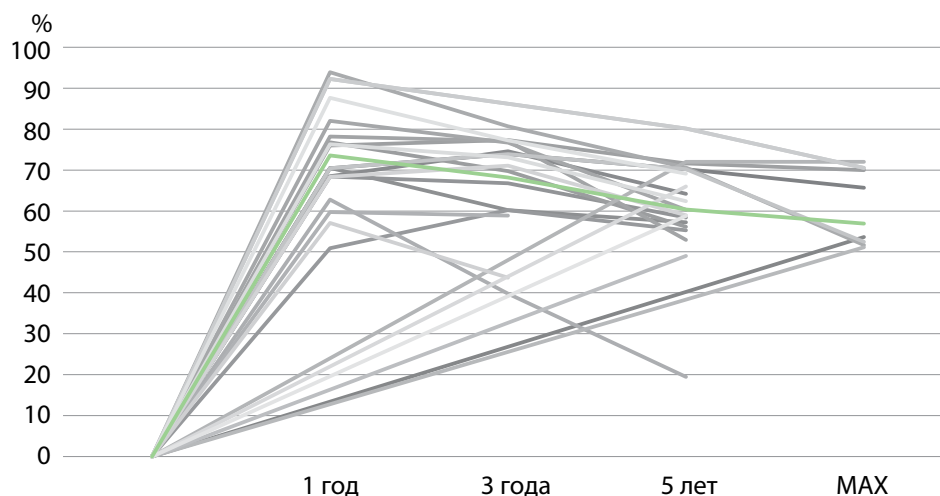


Рисунок 3. Тенденция %EWL в послеоперационном периоде.

Примечание. EWL — excess weight loss, MAX — максимальный срок наблюдения (в случае, если он больше 5 лет).

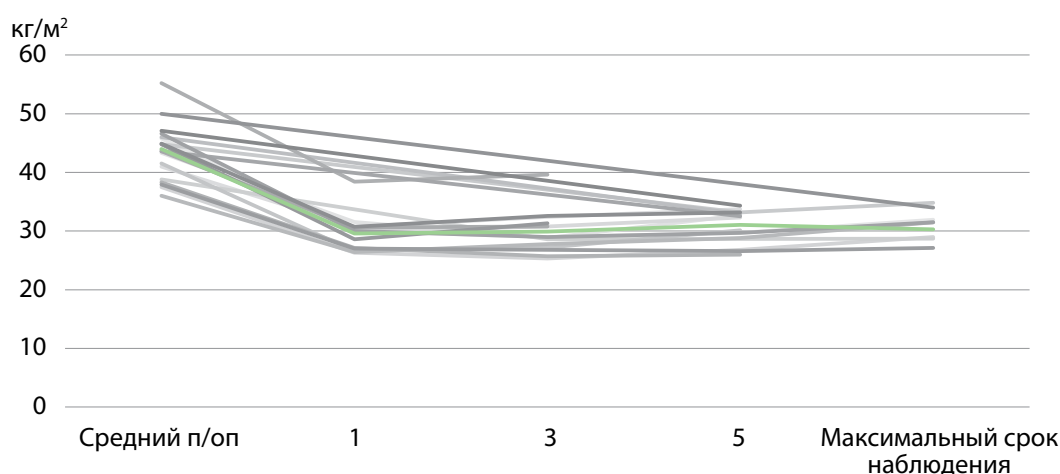


Рисунок 4. Тенденция индекса массы тела в послеоперационном периоде.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

В ходе наблюдения за пациентами авторы статей с целью оценки послеоперационной динамики веса использовали широкий спектр параметров для презентации достигнутых результатов. В статьях приводилась динамика массы тела в различных вариантах интерпретации, как правило, в нескольких [26]. Данные параметры, их определение и количество статей, в которых они использовались, отражены в табл. 1.

Таким образом, наиболее часто используемый параметр для оценки динамики массы тела среди анализируемых источников — % excess weight loss (%EWL), т.е. процент потери избыточной массы тела.

На приведенном графике видно, что при наличии данных для каждой точки наблюдения, максимальный эффект операции развивается к 1–2-му году наблюдения в послеоперационном периоде, с постепенным снижением данного показателя к максимальному зарегистрированному авторами сроку наблюдения, что соответствует существующим представлениям о течении послеоперационного периода (рис. 3).

Аналогичная закономерность наблюдается при оценке авторами в динамике ИМТ (рис. 4).

Таким образом, чем дольше наблюдение за пациентами, тем меньше %EWL, а ИМТ, наоборот, постепенно увеличивается. Кроме того, помимо постепенного сни-

жения первоначального эффекта операции, существует проблема недостаточной потери и/или возврата веса.

Стоит отметить, что такие понятия, как недостаточная потеря веса и возврат веса, по мнению многих авторов, имеют различный механизм возникновения и распространенность в популяции.

НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ОПЕРАЦИИ

Наиболее распространенный критерий неудовлетворительного эффекта операции — %excess weight loss <50, при этом распространенность по этому критерию варьирует от 3,2 до 68% (табл. 2).

При наличии множества различных определений для описания, по сути, одного и того же явления возникают трудности в интерпретации данных.

Кроме наиболее распространенного, существует еще несколько отличающихся определений. В двух источниках данный аспект оценен не по одному критерию: R. Gadiot et al. оценивают распространенность неудовлетворительного результата операции в 35% (%EWL<50 + ИМТ>35 кг/м²), T. Flolo et al. — в 39% случаев (49 — недостижение EWL>50%, 6 — выполненная повторно операция вследствие неудовлетворительного

Таблица 2. Термины, использующиеся для определения неудовлетворительного результата операции

Критерий	Источники	Уровень	
		n	%
%EWL <25	Casella G, et al., 2015	25	-
	Dakour Aridi H, et al., 2017	7	8
	Castagneto Gisse L, et al., 2018	-	-
	Azagury D, et al., 2018	19	25,3
%EWL <30	Liu SY, et al., 2015	-	45,5
%EWL <50 +ИМТ >35 кг/м ² +дополнительная операция	Jammu GS, et al., 2015	45	45
	Pok EH, et al., 2015	-	-
	Golomb I, et al., 2015	-	38,5
	Gadiot RP, et al., 2016	9	35
	Flølo TN, et al., 2017	49+6	39
	Sepúlveda M, et al., 2017	19	51,4
	Noel P, et al., 2017	34	29,3
	Kowalewski P, et al., 2017	68	68
	Hoyuela C. et al., 2017	-	27
	Nasta AM, et al., 2018	5	3,2
	Bakr AA, et al., 2019	-	-
	Misra S, et al., 2019	62	41,3
%EBMIL<50	Arman et al., 2016	31	49,2

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; EWL — excess weight loss; EBMIL — excess body mass index loss.

результата). Авторы наблюдали различные группы пациентов, периоды наблюдения также отличались. Sepúlveda M. et al., Kowalewski P. et al., описывают самые высокие уровни неудовлетворительного результата операции, однако период наблюдения за пациентами и % follow up в данных работах — 7 лет, 82,2% и 8 лет 80% соответственно. В то же время Nasta A. et al. описывают наиболее низкий уровень неудачи операции — 3,2% и при этом срок наблюдения — 3 года, а % follow up вовсе не описан. Кроме того, группа пациентов Kowalewski P. et al. имеют один из наиболее высоких средних ИМТ — 51,6 кг/м², в то время как пациенты Dakour Aridi H. et al. с 8% уровнем неудовлетворительного эффекта операции, напротив, один из наименьших ИМТ среди оцениваемых и имеющих описание данного критерия — 42,3 кг/м².

ВОЗВРАТ ВЕСА ПОСЛЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

При анализе данных выявлено, что наиболее распространенный критерий возврата веса — увеличение массы тела более чем на 10 кг от наименьшего достигнутого, с распространенностью от 26,3 до 44%. Наибольший уровень при определении возврата веса как увеличения ИМТ более чем на 4 пункта составляет 100% и описан Csentes A. et al. у 4 пациентов с ИМТ>50. Используемые авторами термины для описания феномена возврата веса, распространенность возврата веса на момент максимального срока наблюдения описаны ниже (табл. 3).

Этиология возврата веса после продольной резекции — сложное и многофакторное явление, представляет собой комбинацию технических, анатомо-физиологических, психологических факторов.

Наиболее распространенная предложенная причина возврата массы тела — это высокий предоперационный

ИМТ. Csentes A. et al. оценивали результаты наблюдения за пациентами, предварительно разделив их на группы в зависимости от величины ИМТ: у пациентов с большим предоперационным ИМТ значимо чаще наступал возврат веса. Следующая по частоте причина данного явления — возраст пациентов: более молодые пациенты имели лучшие исходы, и наоборот, однако Casella et al. не обнаружили данной взаимосвязи ни в отношении возраста, ни в отношении предоперационного ИМТ, а также пола пациента. Влияние пола в прочих статьях не рассматривалось в качестве вероятной причины возврата массы тела. Одной из анатомических проблем, влияющих на результаты операции, Jammu G.S. et al. рассматривают дилатацию сформированного желудка, согласно сведениям Bakr A.A. et al., объем вновь сформированного желудка по данным КТ-волюметрии у пациентов с возвратом веса значимо больше по сравнению с иными. Одной из причин ненадлежащего объема желудка может явиться изначально неверно выбранная техника хирургом — большой калибровочный буж, по данным Seki Y. et al., >45 Fr. В работе Bakr A.A. et al. рассматриваются меньшая максимальная потеря массы тела, беременность в послеоперационном периоде, а также высокие баллы по шкале TFEQ-R18 в качестве факторов возврата веса, при этом взаимосвязи между имеющейся сопутствующей патологией авторами не было выявлено (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРЖ изначально являлась первой частью двухэтапной операции, предложенной Scopinaro M. в 1976 г. [53] для пациентов с морбидным ожирением, которая впоследствии была усовершенствована (билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки) [54, 55]. В 2000 г. Gagner M. предложил разделить данную операцию, поскольку одновременное

Таблица 3. Уровень возврата веса на момент максимального срока наблюдения среди анализируемых статей

Критерий	Источники	Возврат веса	
		n	%
Увеличение веса более чем на 10 кг от наименьшего	Casella GG, et al., 2015	39	26,3
	Pok EH, et al., 2015	-	-
	Flølo TN, et al., 2017	60	44
	Nasta AM, et al., 2018	28	17,8
	Nasta AM, et al., 2019	42	27,4
	Baig SJ, et al., 2019	533	27,4
Увеличение веса >25% от максимальной потери веса	Castagneto Gisse L, et al., 2018	-	10,4
	Baig SJ, et al., 2019	682	35,1
Увеличение веса >20% от наименьшего	Chang DM, et al., 2018	19	28,8
Увеличение веса >10% от наименьшего	Bakr AA, et al., 2019	14	14
Любое увеличение массы тела от наименьшего, кг	Misra S, et al., 2019	111	39
Возврат ИМТ ≥ 35 кг/м ²	Liu SY, et al., 2015	4	9,1
Увеличение ИМТ >5 кг/м ²	Baig SJ, et al., 2019	308	15,9
%REWL >25%	Liu SY, et al., 2015	-	29,5
Увеличение ИМТ более чем на 4 пункта	Csendes A, et al., 2018		
	Группа I (ИМТ 32,1–34,9)	5	17,8
	Группа II (35–39,9)	22	44
	Группа III (40–49,9)	15	75
	Группа IV (>50)	4	100
Не задано определение	Jammu GS, et al., 2015	48	14,2
	Noel P, et al., 2017	14	-

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; REWL — rebound in excess weight loss.

Таблица 4. Причины возврата веса

Автор	Выявленная взаимосвязь между возвратом веса и предполагаемой причиной
Casella G, et al., 2015	Авторами не обнаружено влияния пола, возраста, предоперационного ИМТ на исход операции
Jammu GS, et al., 2015	Дилатация сформированного желудка
Seki Y, et al., 2015	Морбидное ожирение, использование калибровочного бужа >45 Fr
Angrisani L, et al., 2015	Более молодые пациенты, отсутствие ГЭРБ в послеоперационном периоде ассоциированы с лучшими значениями %TWL к 5-летнему сроку
Golomb I, et al., 2015	Пациенты с меньшим предоперационным ИМТ имели лучшие результаты
Gadiot RP, et al., 2016	ИМТ >50 — фактор, способствующий возврату веса на 5-й, 6-й годы, далее — не было взаимосвязи
Neagoe RM, et al., 2016	Чем меньше возраст и ИМТ, тем больше %EWL
Hoyle C, et al., 2017	Возраст старше 60 лет, сопутствующая патология, ИМТ >50 кг/м ² — факторы, способствующие возврату веса. Пациенты с более низким ИМТ перед операцией — лучшие результаты, особенно ниже 40 — лучшие результаты по критериям EWL, EBMI
Sepúlveda M, et al., 2017	Чем выше ИМТ, тем меньше EWL
Dakour Aridi H, et al., 2017	ИМТ >45 — фактор, способствующий большей частоте возврата веса
Csendes A, et al., 2018	ИМТ >40 — фактор, способствующий большей частоте возврата веса
Baig SJ, et al., 2019	Морбидное ожирение — предиктор возврата веса
Bakr AA, et al., 2019	Старшая возрастная группа, больший объем желудка по данным КТ-волюметрии, меньшая максимальная потеря веса в послеоперационном периоде, высокие баллы по шкале TFEQ-R18, беременность в послеоперационном периоде — факторы риска возврата веса. Коморбидность не являлась предиктором ВВ.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; TWL — total weight loss; EWL — excess weight loss; EBMI — excess body mass index loss; КТ — компьютерная томография; TFEQ-R18 — The three-factor eating questionnaire; ВВ — возврат веса.

ее выполнение приводило к большому числу осложнений, высокой летальности, таким образом, первым этапом было предложено использовать вертикальную гастрэктомию, в дальнейшем дополняя ее билиопанкреатическим шунтированием [56]. Вскоре было замечено, что 2-й этап операции не всегда необходим и что резекция желудка, несущая в себе рестриктивный компонент, является эффективной и безопасной хирургической интервенцией для лечения ожирения [57, 58]. Механизм действия операции заключается в уменьшении объема желудка с целью уменьшить количество потребляемой пищи и повысить уровень сытости пациента, кроме того, снижается уровень грелина, так как удаляемая часть желудка является грелин-продуцирующей, а также со временем было доказано влияние на секрецию инкретинов [59]. В настоящий момент ПРЖ признана самостоятельной, эффективной хирургической операцией для лечения ожирения. В данном обзоре авторы оценили некоторые параметры, характеризующие эффективность снижения массы тела после выполнения ПРЖ в отдаленные сроки после операции. Процент наблюдения за пациентами в отдаленном периоде (follow up, %) варьировал от 5,6 до 97%, ожидаемого снижения % follow up с течением времени не произошло. Авторами высказано предположение о подобных результатах в связи с неоднородностью данных анализируемых источников. Также замечено, что при оценке среднего % follow up в различные сроки регистрировался минимальный необходимый уровень наблюдения, однако к 5-летнему сроку полученные данные не соответствовали оптимальному уровню наблюдения за прооперированными пациентами. Многие пациенты по различным причинам не наблюдаются в динамике, их данные не регистрируются либо регистрируются со слов, что, в свою очередь, не дает возможности оценки в действительности происходящих в отдаленные сроки изменений и, по мнению авторов данного обзора, является независимым фактором риска возврата веса. Наиболее распространенный критерий для оценки возврата веса — увеличение массы тела более чем на 10 кг от наименьшего достигнутого. Распространенность данного явления — от 26,3 до 44%. Среди причин, предрасполагающих к возврату массы тела, выделяют исходный высокий ИМТ, пожилой возраст, дилатацию сформированного желудка. Стоит отметить, что при от-

сутствии универсального определения различных терминов (follow up, неудовлетворительный результат операции, возврат веса и т.д.) результаты среди одних и тех же пациентов при использовании различных дефиниций будут отличаться, существует необходимость в принятии стандартов при описании данных явлений.

Стоит отметить, что, несмотря на вероятность повторного набора массы тела после ПРЖ, данная операция является относительно простой с технической точки зрения, более безопасной, что важно для коморбидных пациентов, не требующей столь пристального, как шунтирующие операции, послеоперационного наблюдения относительно различных дефицитных состояний. Также во многом следует ориентироваться на улучшение течения сопутствующих патологий, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, а также учитывать улучшение качества жизни пациентов. Проведенный анализ позволил не только суммировать данные различных исследований в области снижения массы тела после ПРЖ, но и обозначить необходимость систематизации и стандартизации полученных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Средства государственного задания № 121031000362-3.

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

Участие авторов. Неймарк А.Е. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Молоткова М.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Кравчук Е.Н. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Корнюшин О.В. — 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

- Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1).
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-977. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.5.968>
- Ejerblad E, Forel CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1695-1702. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2005060638>
- Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5):959-964. doi: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02323-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02323-2)
- Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, et al. Economic costs of overweight and obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):105-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.01.002>
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial — a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA. J Am Med Assoc*. 2012;307(1):56-65. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1914>
- Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:1-16. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5934>
- Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):816-829. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.05.007>

11. Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(4):750-756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.01.022>
12. Boza C, Daroch D, Barros D, et al. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(6):1129-1133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.03.024>
13. Himpens J, Dobbelaire J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg*. 2010;252(2):319-324. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e90b31>
14. Sarela AI, Dexter SP, O'Kane M, et al. Long-term follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy: 8-9-year results. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(6):679-684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.06.020>
15. Braghetto I, Csendes A, Lanzarini E, et al. Is laparoscopic sleeve gastrectomy an acceptable primary bariatric procedure in obese patients? Early and 5-year postoperative results. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2012;22(6):479-486. doi: <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e318262dc29>
16. Nedelcu M, Khwaja HA, Rogula TG. Weight regain after bariatric surgery — how should it be defined? *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(5):1129-1130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.04.028>
17. Lauti M, Kularatna M, Hill AG, McCormick AD. Weight Regain Following Sleeve Gastrectomy—a Systematic Review. *Obes Surg*. 2016;26(6):1326-1334. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2152-x>
18. Oria HE, Carrasquilla C, Cunningham P, et al. Guidelines for weight calculations and follow-up in bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(1):67-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2004.12.005>
19. Pok EH, Lee WJ, Ser KH, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in Asia: Long term outcome and revisional surgery. *Asian J Surg*. 2016;39(1):21-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.03.006>
20. Casella G, Soricelli E, Giannotti D, et al. Long-term results after laparoscopic sleeve gastrectomy in a large monocentric series. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(4):757-762. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.09.028>
21. Angrisani L, Santonicola A, Hasani A, et al. Five-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy: effects on gastroesophageal reflux disease symptoms and co-morbidities. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(5):960-968. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.09.014>
22. Abelson JS, Afaneh C, Dolan P, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Co-morbidity Profiles and Intermediate-Term Outcomes. *Obes Surg*. 2016;26(8):1788-1793. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-2002-2>
23. Golomb I, Ben David M, Glass A, et al. Long-term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *JAMA Surg*. 2015;150(11):1051-1057. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.2202>
24. Liu SY, Wong SK, Lam CC, et al. Long-term Results on Weight Loss and Diabetes Remission after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for A Morbidly Obese Chinese Population. *Obes Surg*. 2015;25(10):1901-1908. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1628-4>
25. Seki Y, Kasama K, Hashimoto K. Long-Term Outcome of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Japanese Patients. *Obes Surg*. 2016;26(1):138-145. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1728-1>
26. Jammu GS, Sharma R. A 7-Year Clinical Audit of 1107 Cases Comparing Sleeve Gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, and Mini-Gastric Bypass, to Determine an Effective and Safe Bariatric and Metabolic Procedure. *Obes Surg*. 2016;26(5):926-932. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1869-2>
27. Gadiot RP, Biter LU, van Mil S, et al. Long-Term Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: 5 to 8-Year Results. *Obes Surg*. 2017;27(1):59-63. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2235-8>
28. Arman GA, Himpens J, Dhaenens J, et al. Long-term (11+years) outcomes in weight, patient satisfaction, comorbidities, and gastroesophageal reflux treatment after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(10):1778-1786. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.01.013>
29. Neagoe RM, Mureșan M, Bancu Șerban, et al. Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy—5-Year Follow-Up Study in an Eastern European Emerging Bariatric Center. *Obes Surg*. 2017;27(4):983-989. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2407-6>
30. Hong J, Park S, Menzo EL, Rosenthal R. Midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a stand-alone procedure in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(3):297-303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.11.021>
31. Hoyuela C. Five-year outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a primary procedure for morbid obesity: A prospective study. *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(4):109. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i4.109>
32. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Vetter D, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Roux-Y-Gastric Bypass for Morbid Obesity—3-Year Outcomes of the Prospective Randomized Swiss Multicenter Bypass Or Sleeve Study (SM-BOSS). *Ann Surg*. 2017;265(3):466-473. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001929>
33. Dakour Aridi H, Khazen G, Safadi BY. Comparison of Outcomes Between Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy in a Lebanese Bariatric Surgical Practice. *Obes Surg*. 2018;28(2):396-404. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2849-5>
34. Sepúlveda M, Alamo M, Saba J, et al. Long-term weight loss in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(10):1676-1681. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.07.017>
35. Hans PK, Guan W, Lin S, Liang H. Long-term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy from a single center in mainland China. *Asian J Surg*. 2018;41(3):285-290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.04.003>
36. Kowalewski PK, Olszewski R, Waleździak MS, et al. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy—a Single-Center, Retrospective Study. *Obes Surg*. 2018;28(1):130-134. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2795-2>
37. Noel P, Nedelcu M, Eddballi I, et al. What are the long-term results 8 years after sleeve gastrectomy? *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(7):1110-1115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.007>
38. Flølo TN, Andersen JR, Kolotkin RL, et al. Five-Year Outcomes After Vertical Sleeve Gastrectomy for Severe Obesity: A Prospective Cohort Study. *Obes Surg*. 2017;27(8):1944-1951. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2605-x>
39. Azagury D, Mokhtari TE, Garcia L, et al. Heterogeneity of weight loss after gastric bypass, sleeve gastrectomy, and adjustable gastric banding. *Surgery*. 2019;165(3):565-570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.08.023>
40. Nasta AM, Goel R, Dharia S, et al. Weight Loss and Comorbidity Resolution 3 Years After Bariatric Surgery—an Indian Perspective. *Obes Surg*. 2018;28(9):2712-2719. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3218-8>
41. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(3):255-265. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20897>
42. van de Laar AW, Nienhuijs SW, Apers JA, et al. The Dutch bariatric weight loss chart: A multicenter tool to assess weight outcome up to 7 years after sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(2):200-210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.11.024>
43. Castagneto Gisse L, Casella Mariolo JR, Genco A, et al. 10-year follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy: Outcomes in a monocentric series. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(10):1480-1487. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.06.021>
44. Csendes A, Burgos AM, Martinez G, et al. Loss and Regain of Weight After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy According to Preoperative BMI: Late Results of a Prospective Study (78-138 months) with 93% of Follow-Up. *Obes Surg*. 2018;28(11):3424-3430. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3356-z>
45. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(3):241-254. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20313>
46. Chang DM, Lee WJ, Chen JC, et al. Thirteen-Year Experience of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Surgical Risk, Weight Loss, and Revision Procedures. *Obes Surg*. 2018;28(10):2991-2997. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3344-3>
47. Nasta AM, Vyas S, Goel M, Goel R. Is sleeve gastrectomy overcriticized? A single-center Indian experience with 5-year follow-up results. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(11):1883-1887. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.08.021>

48. Misra S, Bhattacharya S, Saravana Kumar S, et al. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy from the Indian subcontinent. *Obes Surg.* 2019;29(12):4043-4055. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04103-z>
49. Baig SJ, Priya P, Mahawar KK, Shah S. Indian Bariatric Surgery Outcome Reporting (IBSOR) Group. Weight Regain After Bariatric Surgery-A Multicentre Study of 9617 Patients from Indian Bariatric Surgery Outcome Reporting Group. *Obes Surg.* 2019;29(5):1583-1592. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03734-6>
50. Bakr AA, Fahmy MH, Elward AS, et al. Analysis of Medium-Term Weight Regain 5 Years After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2019;29(11):3508-3513. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04009-w>
51. AlKhaldi LK, AlSaffar NA, AlHamdan F, et al. Long-term outcomes after laparoscopic sleeve gastrectomy in Kuwait. *Ann Saudi Med.* 2019;39(2):100-103. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.100>
52. Brethauer SA, Kim J, el Chaar M, et al; ASMBS Clinical Issues Committee. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(3):489-506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.02.003>
53. Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D, et al. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66(9):618-620. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800660906>
54. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998;8(3):267-282. doi: <https://doi.org/10.1381/096089298765554476>
55. Marceau P, Hould FS, Simard S, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg.* 1998;22(9):947-954. doi: <https://doi.org/10.1007/s002689900498>
56. Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg.* 2000;10(6):514-523. doi: <https://doi.org/10.1381/096089200321593715>
57. Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg.* 2007;17(7):962-969. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9151-x>
58. Carlin AM, Zeni TM, English WJ, et al. Michigan Bariatric Surgery Collaborative. The comparative effectiveness of sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding procedures for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 2013;257(5):791-797. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182879ded>
59. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg.* 2008;247(3):401-407. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318156f012>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Неймарк Александр Евгеньевич**, к.м.н. [Aleksandr E. Neimark, MD, PhD]; адрес: Россия, 197291, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [Address: 2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russian Federation, 197341]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; Scopus Author ID: 8454779100; eLibrary SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru

Молоткова Мария Александровна [Mariia A. Molotkova]; ORCID: 0000-0001-7703-4717; eLibrary SPIN: 6313-1324; e-mail: molot.kovam@yandex.ru

Кравчук Екатерина Никодимовна, к.м.н. [Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3124-1512>; Researcher ID: AAB-5672-2020; eLibrary SPIN: 3245-0237; e-mail: kravchuke@gmail.com

Корнюшин Олег Викторович, к.м.н. [Oleg V. Korniyushin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3454-4690>; eLibrary SPIN: 4525-2712; e-mail: o.korniyushin@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Кравчук Е.Н., Корнюшин О.В. Оценка эффективности снижения массы тела и возврата потерянного веса после продольной резекции желудка в отдаленные сроки // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 447-455. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12815>

TO CITE THIS ARTICLE:

Neimark AE, Molotkova MA, Kravchuk EN, Korniyushin OV. Evaluation of the effectiveness of weight loss and the return of lost weight after sleeve gastrectomy in the long term follow-up period. *Obesity and metabolism.* 2021;18(4):447-455. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12815>

ОЖИРЕНИЕ И COVID-19 — ПРИЗНАКИ КОНВЕРГЕНЦИИ ДВУХ ПАНДЕМИЙ. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БОРЬБЕ С ОЖИРЕНИЕМ, ОСНОВАННЫЕ НА ПРИНЦИПАХ «ROOTS»



© А.Б. Фурсов*, О.Б. Оспанов, Р.А. Фурсов

Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Казахстан

Самая актуальная проблема настоящего времени, бросившая вызов мировому здравоохранению, — это пандемия COVID-19. Не менее грозные последствия для здоровья населения несет и глобальная эпидемия ожирения. В статье отмечается важность изучения этих параллельно идущих пандемических процессов и их корреляционных связей. Проанализированы научные исследования, в которых доказано, что ожирение и диабет — это факторы повышенного риска госпитализации больных с коронавирусной инфекцией в стационар, а затем их перевода в отделение реанимации и на искусственную вентиляцию легких. В обзоре приведены научные наблюдения, в которых впервые отмечены случаи повышенной летальности в период предыдущих пандемий гриппа (в том числе H1N1) среди госпитализированных с лишним весом и диабетом. Итоги 2020 г. показали, что ситуация с коронавирусной инфекцией и ожирением имеет значительный и более угрожающий характер. В статье приводятся показатели корреляции летальности в зависимости от среднего статистического индекса массы в различных странах (по данным ВОЗ и Всемирной федерации ожирения). Приводятся сравнительные результаты в странах Центральной Азии. В работе проанализировано обращение Всемирной федерации ожирения ко всем странам мира с призывом соблюдать принципы «ROOTS». В выводах отмечена важность выполнения предложенных мер по борьбе с ожирением в период пандемии, а также в так называемый «постковидный» период.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19 и ожирение; летальность; Центральная Азия; профилактика ожирения; принципы «ROOTS».

OBESITY AND COVID-19 — SIGNS OF CONVERGENCE OF TWO PANDEMICS. GUIDELINES TO FIGHT OBESITY BASED ON THE PRINCIPLES OF «ROOTS»

© Alexandr B. Fursov*, Oral B. Ospanov, Roman A. Fursov

Astana medical university, Nur-Sultan, Kazakhstan

The COVID-19 pandemic is a challenging problem of the present. Another essential problem causing serious health consequences is the global obesity epidemic. Our article notes the importance of studying the combinations and correlations of mentioned pandemic processes. We analyzed scientific reports of co-presence of obesity, diabetes and coronavirus infection. According to the analyzed data combination of COVID-19 with obesity and diabetes leads to the higher rate of the hospitalisation. These patients more often required the transfer to the intensive care unit and artificial lung ventilation. Our review contains scientific observations of the first reported cases of higher mortality rate of obese and diabetic patients during the period of previous influenza pandemics (including H1N1). The results of the 2020 year shows that the outcomes of coronavirus infection with underlying obesity much more threatening and harmful. In our article, we present the correlation of the average body mass and mortality rate index in different countries (according to the WHO and the World Obesity Federation). Comparative results in the Central Asia countries are given as well. The paper analyzes the suggestions for obesity policy and advocacy provided by World Obesity Federation in "ROOTS: A framework for action". The conclusions marks the importance of implementing the proposed measures against obesity during a pandemic and in the post-COVID era.

KEYWORDS: COVID-19 and obesity; mortality; Central Asia; obesity prevention; «ROOTS» principles.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, с середины 70-х годов XX в. глобальная распространенность ожирения утроилась. Более 1 млрд взрослых в настоящее время имеют избыточный вес, а 650 млн взрослых и 124 млн детей и подростков страдают ожирением [1, 2]. Интенсивное увеличение количества людей с лишним весом во всех странах мира некоторые эксперты называют Globesity, или пандемией ожирения [1, 3]. Причем показатель распространенности ожирения в отдельных регионах растет настолько стремительно, что

может опережать темпы прироста населения [4], особенно в городах с высоким уровнем урбанизации. И эти процессы идут параллельно с развитием коморбидных заболеваний, возникновением тяжелых и смертельных осложнений, что создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения [5].

Другая актуальная проблема, бросающая серьезный вызов мировому здравоохранению в последние годы, касается распространения опасных вирусных инфекций и связанных с ними заболеваний. Однако начиная с 2020 г. самым опасным и быстро распространяющимся возбудителем признан SARS-COV-2. Многие исследования

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



отмечают важность изучения этих параллельно идущих пандемических процессов и их корреляционных связей.

Основная цель обзора — анализ научных данных, рассматривающих летальность от COVID-19 у больных с ожирением. Материалы и методы: изучено свыше 673 литературных источников, из которых отобрано для последующего анализа 134. Наиболее соответствовали критериям отбора 42 научные статьи. Поиск проводили по ключевым словам: КОВИД-19, летальность, ожирение. Для поиска использованы библиотечные и электронные базы данных, такие как Cochrane Library, Web of Science, Library Wiley.com, Cyberleninka.ru, eLIBRARY.ru, Med.ru, PubMed, Elsevier (ScienceDirect), Springer и др. По времени глубина поиска составила последние 5 лет.

ПАНДЕМИИ ГРИППА И ОЖИРЕНИЕ. ВЫЯВЛЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ К ВЗАИМНОМУ ВЛИЯНИЮ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

При рассмотрении указанных выше проблем в историческом аспекте прежде всего следует обратиться к первым упоминаниям, связанным с пандемией гриппа и его последствиями для больных с лишним весом и ожирением. Ссылаясь на предшествующие исследования, Yadav R. и соавт. (2020) в своей работе отмечают, что две эпидемии гриппа (в 1956–1960 гг. — «Азиатский» и в 1968 г. — «Гонконг») показали устойчивую связь между ожирением и летальностью. По представленным научным данным, ожирение, а также сахарный диабет (СД) привели к более высокой продолжительности болезни и смертности даже при отсутствии других хронических заболеваний, которые могли бы увеличить риск осложнений, связанных с гриппом [6, 7]. В последующем многие исследования неоднократно подтверждали результаты наблюдений, сделанных во время предшествующих эпидемий. В итоге в 2009 г., с учетом накопленного опыта, во время пандемии гриппа А (H1N1), по результатам масштабных статистических расчетов, ожирение было признано в качестве независимого фактора риска осложнений, вызванных гриппом [8]. Кроме того, было доказано, что ожирение увеличивает продолжительность вирусного заболевания на 42% по сравнению с больными, которые не имели ожирения. Выявлено увеличение периода легочной вентиляции, которая прямо коррелировала с увеличением веса реанимационного пациента. А диабет и ожирение оказались наиболее частыми основными заболеваниями в смертельных случаях. При этом Louie J.K. и соавт. утверждали, что ожирение как таковое никогда ранее не определялось в качестве независимого фактора риска осложнений и летального исхода у больных не только с сезонным гриппом, но и в условиях пандемии гриппа H1N1. Справедливости ради следует заметить, что в некоторых мировых метаанализах, опубликованных ранее, само ожирение (и особенно тяжелое ожирение) в качестве фактора риска все же определялось. Но не относительно летальности, а относительно частоты госпитализаций и необходимости искусственной вентиляции легких [9]. Повышенный риск смертности в отделениях интенсивной терапии в вышеуказанных исследованиях того периода не связывался с избыточным весом. При том что продолжительность пребывания больных на искусственной вентиляции легких и необходимость

проводить интенсивную терапию в группе страдающих ожирением имели существенно большие значения по сравнению с другими пациентами. Следует уточнить, что результаты эти не касались вирусных инфекций, а исследования были проведены в отделениях интенсивной терапии с участием 62 045 тяжелобольных терапевтического и хирургического профиля. Из них 15 347 пациентов с ожирением составили только 25% общей популяции наблюдаемых (соответствовавших критериям включения после анализа 14 мировых исследований) [9]. Со временем проблема летальности в реанимационных отделениях и ее зависимости от выраженности ожирения у больных в период вирусных эпидемий стала привлекать все большее внимание различных специалистов (эпидемиологов, эндокринологов, терапевтов и др.). В итоге стали появляться рекомендации, призывающие к возможно раннему обследованию лиц, страдающих патологическим ожирением. И при выявлении первых признаков инфекции нижних дыхательных путей или других признаков тяжелого заболевания пациентам рекомендовалось как можно раньше назначать «эмпирическую противовирусную терапию» [10].

Достаточно убедительно корреляцию ожирения и летальности подтвердили результаты когортного исследования свыше 12 сезонных вспышек гриппа (с 1996–1997 по 2007–2008 гг.) в которых изучили состояние здоровья 82 545 участников-респондентов [11, 12]. По результатам указанных исследований, к факторам, способствующим неблагоприятному исходу при гриппе, кроме ожирения, стали относить и сахарный диабет, который, как известно, тесно связан с ожирением [13] и значительно усугубляет вирусные осложнения [14] даже в случаях регулярно проводимого противодиабетического лечения. По этому поводу можно вспомнить историю Леонарда Томпсона, первого в мире пациента, получившего инъекцию инсулина в 1922 г. Благодаря инсулину умирающий в клинике Торонто пациент выжил. Однако в 1935 г. он умер от осложнений, связанных с пневмонией, которая, по мнению Smith S.A., Poland G.A., развилась после эпизода заболевания, предположительно гриппа [15].

ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ НА ЖИРОВОЙ ОБМЕН

Рассматривая проблему летальности, некоторые авторы считают, что представленная выше корреляция между вирусной инфекцией и ожирением в основном связана с задержкой, а также снижением иммунной реакции организма на вирусную инфекцию. В том числе по причине врожденных иммунных, адаптивных нарушений [14]. На сегодняшний день активно обсуждается возможность этиопатогенетического влияния вирусной инфекции на рост ожирения в мире [17]. В связи с этим даже был предложен термин «Infectobesity». В первую очередь имеется в виду воздействие аденовируса Ad-36 на жировой обмен, рост и накопление жировой ткани в организме человека, а также снижение его иммунитета.

Как известно, вирус Ad36 был впервые выделен из образца фекалий человека (у девочки, страдающей энтеритом) еще в 1980 г., но дискуссии о его влиянии на здоровье человека не утихают [18]. Выявленный аденовирус, как считают ученые, которые его обнаружили, ассоциирован с инфекциями дыхательных путей

и желудочно-кишечного тракта. Последние научные исследования, в которых изучались образцы жировой ткани после хирургической абдоминальной липосакции и липэктомии, доказывают возможность ассоциации вируса с жировой тканью и указывают на связь с липопро-теидами низкой плотности (ЛПНП). Процесс этот происходит вследствие проникновения Ad36 в адипоциты [19].

Шварц В.Я. (2011), обсуждая проблему инфекционной этиологии чрезмерного развития жировой ткани, вне всякого сомнения, считает, что ожирение ослабляет сопротивляемость организма [20]. Основываясь на данных мировой литературы, автор резюмирует, что у лиц с ожирением имеет место частое выявление антител к Ad36, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*. Но при этом предполагает, что данное обстоятельство может быть не столько доказательством их патогенетического значения, сколько отражением ослабленной способности макроорганизма их элиминировать [21]. Не исключено, что иммунопатологические реакции, как утверждают Honce R. и Schultz-Cherry S. (2019), на конечном этапе инфицирования дополнительно угнетают защиту хозяина и в «синергии с неконтролируемой вирусной репликацией и распространением приводят к смертельным исходам». При этом авторы осознают, что вопрос, «насколько эти выводы могут быть экстраполированы на другие респираторные вирусы, остается неясным» [22].

ОЖИРЕНИЕ — ПРЕДИКТОР ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОТ COVID-19

Подробный анализ перечисленных выше эпидемий гриппа, прокатившихся по миру в предшествующие годы, привело научное сообщество к пониманию, что *лишний вес* больного является очень важным предиктором развития осложнения от коронавирусной инфекции (COVID-19). В том числе необходимости госпитализации, интенсивной терапии и неизбежности легочной вентиляции. А само *ожирение* в результате масштабных исследований было признано предиктором летального исхода от COVID-19 [23]. Итоги 2020 года показали, что смертность от коронавирусной инфекции в 10 раз выше в странах, в которых более половины взрослого населения имеют избыточный вес. Всемирная федерация ожирения (WOF) используя данные более чем из 160 стран, по итогам года пандемии, подтвердила линейную корреляцию между указанными параметрами [24]. Из 2,5 млн случаев смерти от COVID-19, зарегистрированных к концу февраля 2021 г., 2,2 млн были зарегистрированы в тех странах, где 50% взрослого населения и более зарегистрированы с индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м². В качестве убедительных примеров приведены Великобритания и США. Причем эти показатели, представленные в докладе WOF, в последнее время возросли.

Например, по состоянию на 1.01.2021 г. Великобритания занимала 4-е место по распространенности избыточной массы тела — 63,7%, 3-е место в мире по уровню смертности (имеется ввиду так называемая кумулятивная смертность, с показателями 184 смертельных случая на 100 тыс. населения). В США — распространенность избыточного веса у населения выше — 67,9%, 2-е место в рейтинге смертности (152,49 случая на 100 тыс. населения).

Через 3 мес, по итогам I квартала, в марте 2021 г., летальность в Великобритании возросла уже до 186,4, а в США — до 164,49 на 100 тыс. чел. По стремительности роста показателя смертности следует отметить Чехию, где он один из наивысших в Европе, составивший на конец указанного квартала 241,6 на 100 тыс. населения [25], при распространенности избыточного веса (ИМТ >25 кг/м²), равной 62,3%, а ожирения (ИМТ >30 кг/м²) — 26,0% [24]. С другой стороны, по данным ВОЗ и WOF наиболее низкие показатели в мире демонстрирует страны Тихоокеанского региона, например, Вьетнам. У которого можно провести следующие параллели — самый низкий уровень смертности от COVID-19 в мире (0,04 на 100 тыс. чел.) и второй самый низкий уровень по количеству населения с избыточной массой тела (18,3%) [24, 25].

Анализируя статистику, опубликованную Всемирной федерацией ожирения, следует отметить, что на наш взгляд указанные позиции в рейтинге стран, которые представлены в качестве примера, рассчитаны для развитых государств. Потому как, некоторые данные отличаются от общепринятых. Так, в соответствии с официальными данными ВОЗ, наивысшая распространенность избыточной массы тела среди взрослых все же зарегистрирована в Республике Науру (88,5%), а не в США или Европе. На втором месте — Острова Кука (84,7%), на третьем — Кирибати (78,7%), на четвертом — Королевство Тонга (78,5%), затем Самоа (77,6%) и другие [26]. Итоги 2020 г. показали, что не все страны с высокими показателями ожирения (ИМТ >25 кг/м²) коррелировали с распространенностью и показателями смертности от коронавирусной инфекции. Поэтому WOF в своем докладе признала, что данные обстоятельства возможно связаны с жесткими ограничительными ответами этих государств на пандемию и другими факторами. В этот ряд следует поставить и полноту представленной информации. На наш взгляд общую картину искажают разные методологические подходы, предпринятые для анализа полученных данных в отношении пациентов с коронавирусной инфекцией. На подобные методологические подходы указывает Barry M. Porpin (2020), изучив результаты исследований, которые были проведены в Дании. Анализ полученных данных выявил наибольшие риски летальности в первую очередь в зависимости от возраста больных и наличия у них совокупности нескольких сопутствующих заболеваний, без указания на лишний вес или ожирение [27]. В упомянутом датском общенациональном исследовании была представлена подробная характеристика заболевания, предикторы госпитализации и смерти на основании анализа 11122 случаев лечения больных с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2. При этом влияние фактора избыточного веса и ожирения на летальность в течение 30 дней после выявленного положительного результата теста оказался незначительным. Летальность определялась на уровне всего 9,9%, при отношении шансов (ОШ) без поправки на возраст 1,2; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,9–1,6. В тоже время показатели гипертонии были наивысшими — летальность достигала 72% (ОШ без поправки на возраст 9,2; 95% ДИ 7,6–11,1; (95%). Затем по значимости следуют легочная патология, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, потом диабет и др. [28]. Но все же в большинстве стран, в том

числе с отличающимися подходами к решению эпидемиологической ситуации, мнение ведущих медицинских специалистов стало склоняться к следующему. А именно: SARS-CoV-2 с более высокой вероятностью приводит к утяжелению заболевания и повышению летальности у лиц с ожирением, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [6].

Опираясь на аналитические данные Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний Wu Z. и McGoogan J.M. (2020) отметили, что на начальном этапе изучения коронавирусной инфекции сведения об ИМТ у заболевших практически отсутствовали [29]. Но при этом указали на результаты ретроспективного анализа 112 пациентов с инфекцией COVID-19, госпитализированных в больницу в Ухане в период с 20 января 2020 года по 15 февраля 2020 года. В этом исследовании ИМТ оказался значительно выше в так называемой критической группе больных, чем в группе у которых заболевание протекало относительно благоприятно. Позже были проанализированы и сопоставлены две группы пациентов: выжившие (84,8%) и умершие (15,18%). Среди погибших 88,2% пациентов имели ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$, что было значительно выше ($P < 0,001$), чем у выживших (18,8%) [30]. В итоге Peng Y.D. и его коллеги (2020) пришли к однозначному выводу, что более высокий ИМТ чаще всего наблюдается у больных с тяжелым течением заболевания и умерших.

В другом исследовании (в г. Вэньчжоу) было обнаружено, что наличие ожирения у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (MAFLD) было связано с 6-кратным повышением риска тяжелого заболевания COVID-19 (нескорректированный — OR 5,77, 95% ДИ 1,19–27,91, $p = 0,029$). Эта связь с ожирением и тяжестью COVID-19 оставалась значимой (скорректированный — OR 6,32, 95% ДИ 1,16–34,54, $p = 0,033$) даже после поправки на возраст, пол, курение, диабет, гипертензию и дислипидемию [31].

Qingxian Cai и соавт. (2020) обнаружили, что в группе с избыточным весом вероятность развития тяжелой пневмонии выше на 86%. А у больных с ожирением вероятность развития тяжелой пневмонии повышается в 2,42 раза. При этом изучая связь между ожирением и тяжестью COVID-19, они использовали данные не всех, а только специализированных больниц в г. Шэньчжэне [32].

Учитывая стремительно меняющуюся ситуацию в мире, Всемирная федерация ожирения все же делает оговорку, что цифры, представленные большинством стран недостаточно полные и конечно не окончательные [24]. Следует согласиться, что более четкая картина будет проявляться по мере дальнейшего развития пандемии. Есть подозрения о возможном отличии иммунного ответа организма на вирусную инфекцию в различных популяциях населения. Так, наблюдения французских врачей указали на более тяжелые формы COVID-19 у пациентов с висцеральной формой ожирения и наличие длительно-го диабетического анамнеза у европейцев [33, 34]. В своих выводах G. Favre и соавт. (2021) рекомендовали более тщательно учитывать метаболические параметры у инфицированных лиц азиатской и кавказской популяции, и предположил, что при висцеральном ожирении конституционная сверхэкспрессия ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), рецептора SARS-CoV-2, может

способствовать цитокиновому шторму [33]. Характер заболевания также может изменяться, поскольку противэпидемические меры и вакцинирование населения в отдельных регионах и странах имеют значительные различия.

СИТУАЦИЯ В МИРЕ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

Используя общедоступные статистические данные, для сравнения можно проанализировать эпидемиологическую ситуацию с распространением инфекции, ожирением и летальностью в России и в странах Центральной Азии (ЦА). По определению ЮНЕСКО, этот регион включает Казахстан, Киргизию, Узбекистан, Туркмению, Таджикистан, Монголию, северо-западный Китай, районы азиатской части России (южнее таёжной зоны), Афганистан, северо-западную часть Индии, северную часть Пакистана, северную часть Ирана. Показатели смертности от COVID-19 в государствах данного региона не превышает значения 50:100 000, при распространенности избыточного веса тела (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$) среди взрослого населения от 50 до 60% [35]. Пространственный анализ (картографический метод) летальности и распространенности на основе данных ВОЗ, университета Д. Хопкинса (по состоянию на 1.01.2021 г.) представлен на рисунках 1 и 2.

Статистические данные, взятые за основу для этого пространственного анализа из открытых источников, несомненно, имеют определенную погрешность. Например, показатели распространенности ожирения в Казахстане, по нашему мнению, завышены. Сомнения не беспочвенны, так как опубликованные ранее результаты собственных исследований свидетельствуют, что реальная картина распространенности ожирения среди населения страны в 1,3 раза ниже [4]. Что, однако, существенно не изменило корреляционные показатели с избыточной массой тела и летальностью от COVID-19.

Как видно из картографических данных, ситуация в государствах ЦА неоднородна. Более точные данные по странам региона, исходя из доклада WOF [24], можно сгруппировать в виде табл. 1.

При сравнении корреляционных связей летальности с лишним весом, ожирением, возрастом, предполагаемой продолжительностью жизни и недостаточной физической активностью прослеживается аналогичная зависимость, как и в большинстве развитых европейских стран и США. Наивысшая корреляция летальности (R) отмечается с ожирением (R_{1-3}) и избыточной массой тела (R_{1-2}). Полученные расчеты представлены в виде диаграммы на рис. 3.

ОБРАЩЕНИЕ ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОЖИРЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ 2021 Г., ОСНОВАННЫЕ НА ПРИНЦИПАХ «ROOTS»

По мнению WOF, результаты, представленные ими в аналитическом докладе, имеют серьезные последствия для общественного здравоохранения многих стран. Избыточный вес будет оставаться очень важным показателем потребности в медицинской помощи как до, так и после перенесенной инфекции COVID-19, в том числе с корреляцией на расходы всех пока не учтенных факторов.

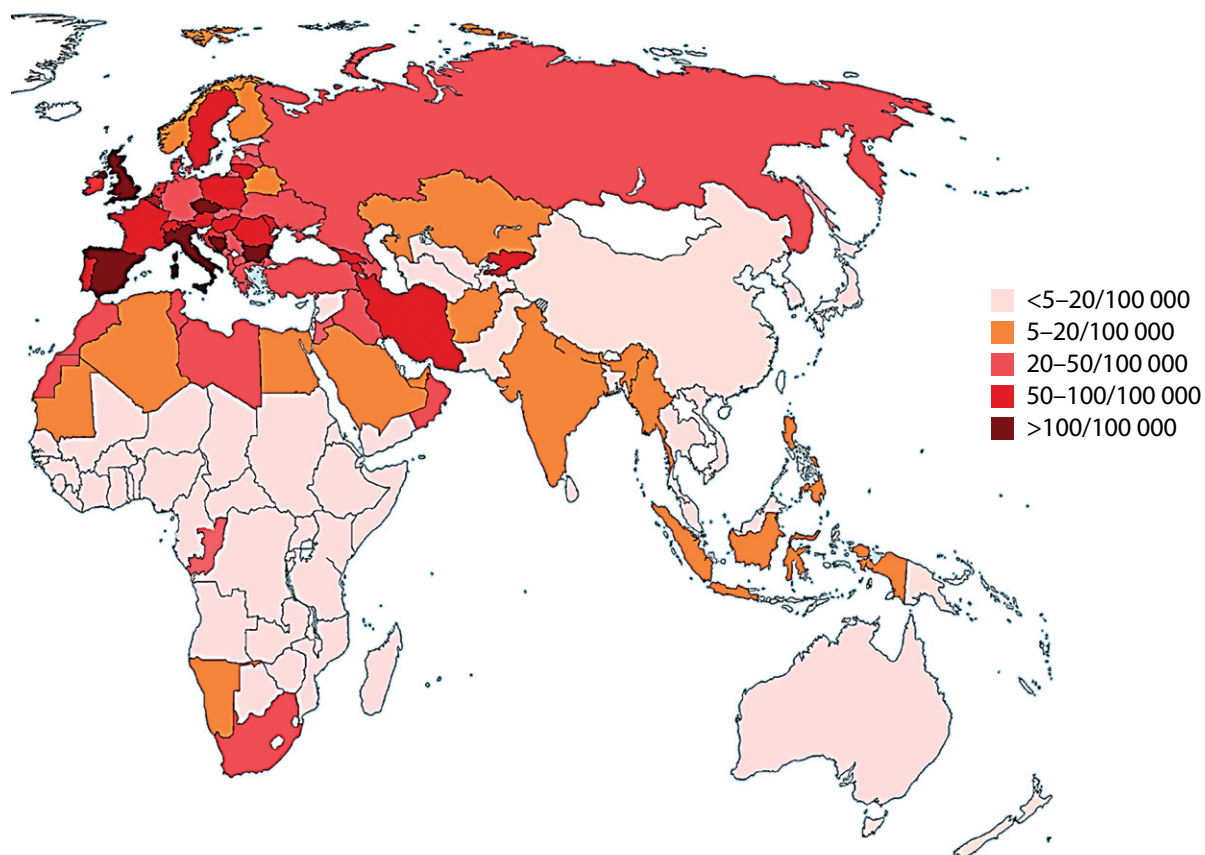


Рисунок 1. Смертность от COVID-19 на 100 000 населения. *

*Источник статистических данных: ВОЗ; Медицинский университет Джона Хопкинса, Ресурсный центр по коронавирусу (данные актуальны на 01.01.2021) [25].

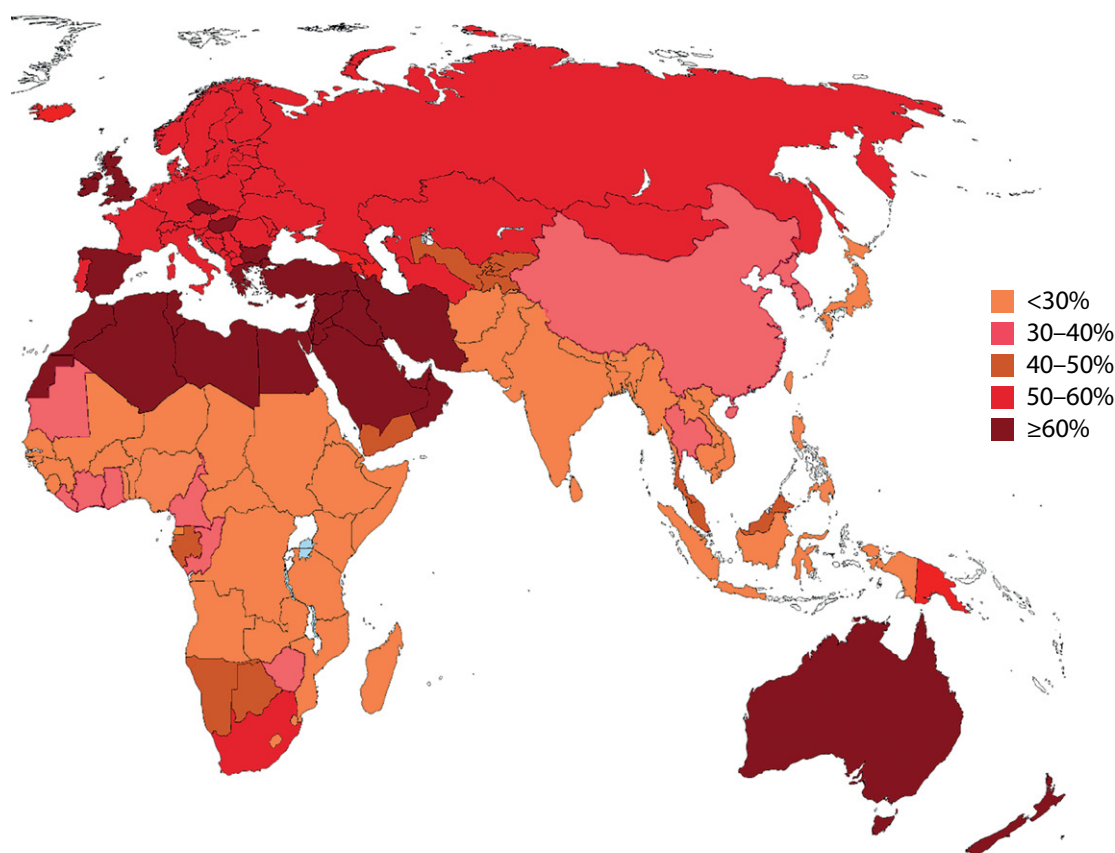


Рисунок 2. Распространенность избыточной массы тела ($>25 \text{ kg/m}^2$) у взрослых. Доля жителей с избыточной массой тела, %. *

*Источник статистических данных: ВОЗ; Медицинский университет Джона Хопкинса, Ресурсный центр по коронавирусу (данные актуальны на 01.01.2021) [25].

Таблица 1. Показатели ожирения, индекса массы тела, возраста, летальности и других параметров в России и странах Центральной Азии (на 01.01.2021 г.) [25].

Страны Центральной Азии	Смертность от COVID-19 на 100 000 населения (01.01.2021)	ИМТ взрослого с избыточной массой тела >25 кг/м ² (2016)	ИМТ взрослых с ожирением >30 кг/м ² (2016 г.)	Возраст населения старше 65 лет (%) (2020 г.)	Валовой внутренний продукт на душу населения, долл. США (2019 г.)	Ожидаемая продолжительность здоровой жизни, лет (2019 г.)	Недостаточная физическая активность, % взрослого населения
	1	2	3	4	5	6	7
Казахстан	15,11	53,6	21	7,9	27444	65	27,5
Киргизстан	21,45	48,3	16,6	4,7	5471	65,8	13,9
Узбекистан	1,86	48,2	16,6	4,8	7289	64,7	19,1
Монголия	-	55,6	20,6	4,3	12820	60,3	18,6
Китай	0,34	32,3	6,2	12	16785	68,5	14,1
Таджикистан	0,99	45,3	14,2	3,2	3520	62	29,3
Туркменистан	-	51,8	18,6	4,8	-	62,1	-
Россия	38,95	57,6	23,1	15,5	29181	64,2	17,1
Пакистан	4,8	28,4	8,6	4,3	4885	59,6	33,7
Индия	11,8	19,7	3,9	6,6	7034	60,3	30,4
Иран	67,51	61,6	25,8	6,6	-	66,3	33,2
Афганистан	5,89	23	5,5	2,6	2294	53,9	-

По прогнозам Международного Валютного Фонда, пандемия может вызвать не менее 10 трлн долларов потерь в мировом производстве в период 2020–2021 гг. И течение 5 лет возрасти от 22 до 28 триллионов [35]. В 2019 г. ВОЗ возлагала оптимистические надежды на успешное выполнение «13-й Общей Программы» (ОПР ВОЗ на 2019–2023 гг.), которая предполагала за счет увеличения инвестиций в ее осуществление спасти около 29 млн человек в мире, обеспечить дополнительно 100 млн лет более качественной и здоровой жизни, а также повысить на 2–4% показатели экономического роста в странах с низким и средним уровнем доходов [36].

Однако в связи с развитием пандемии и продолжающимся распространением новых вариантов вируса COVID-19 выполнение данных программ в полном объеме наш взгляд поставлено под сомнение. Ведь основные усилия ВОЗ направлены на ликвидацию коронавирусной угрозы, и борьбу с последствиями перенесенной инфекции [37]. Для объективности следует отметить, что еще в 2019 г., до пандемии коронавирусной инфекции, в Докладе комиссии Lancet уже было отмечено, что все попытки остановить рост ожирения во всем мире терпят неудачу [40]. И это несмотря на то, что в арсенале методов лечения постоянно добавляются всё более эффективные методы терапии, в том числе хирургические [41].

Представленные в данном обзоре доказательства тесной связи летальности от COVID-19 и сопутствующего ожирения должны способствовать пониманию новой реальности в сложившейся системе здравоохранения большинства стран. В создавшихся обстоятельствах, проанализировав итоги года работы с коронавирусной инфекцией, Всемирная федерация ожирения разработала

Декларацию — обращение к странам для осуществления совместных политических и коллективных действий [24]. WOF считает, что назрела крайняя необходимость защищать, финансировать и реализовывать совместные усилия во всех странах, для обеспечения лучшего здоровья населения, для более результативного противодействия пандемии сейчас и в постковидном будущем. Главную задачу — улучшить здоровье людей и планеты, вот что отражает консенсус, достигнутый на Глобальной конференции 2020 г., основанный на принципах, получивших название «ROOTS». Основываясь на системе **ROOTS**, настоящая Декларация излагает рекомендации по немедленным действиям по всему спектру ожирения от профилактики до лечения, в контексте COVID-19:

R (Recognize that obesity is a disease in its own right). Признание того, что ожирение является самостоятельной болезнью.

O (Obesity monitoring and surveillance). Мониторинг и наблюдение за ожирением.

O (Obesity prevention strategies must be developed). Необходима разработка стратегии профилактики ожирения.

T (Treatment of obesity — including behavioral). Лечение ожирения — включает в себя учет поведенческих факторов.

S (Systems-based approaches). Системный подход.

Первый пункт «**R**», кроме признания, что ожирение — это самостоятельная болезнь, подразумевает понимание того, что ожирение — это фактор риска, ухудшающий исход COVID-19. Декларация призывает к следующему: «Люди с ожирением должны быть включены в группы, приоритетные для тестирования и вакцинации; получать лечение от COVID-19 обученными и знающими особенностями лечения ожирения медицинскими работниками

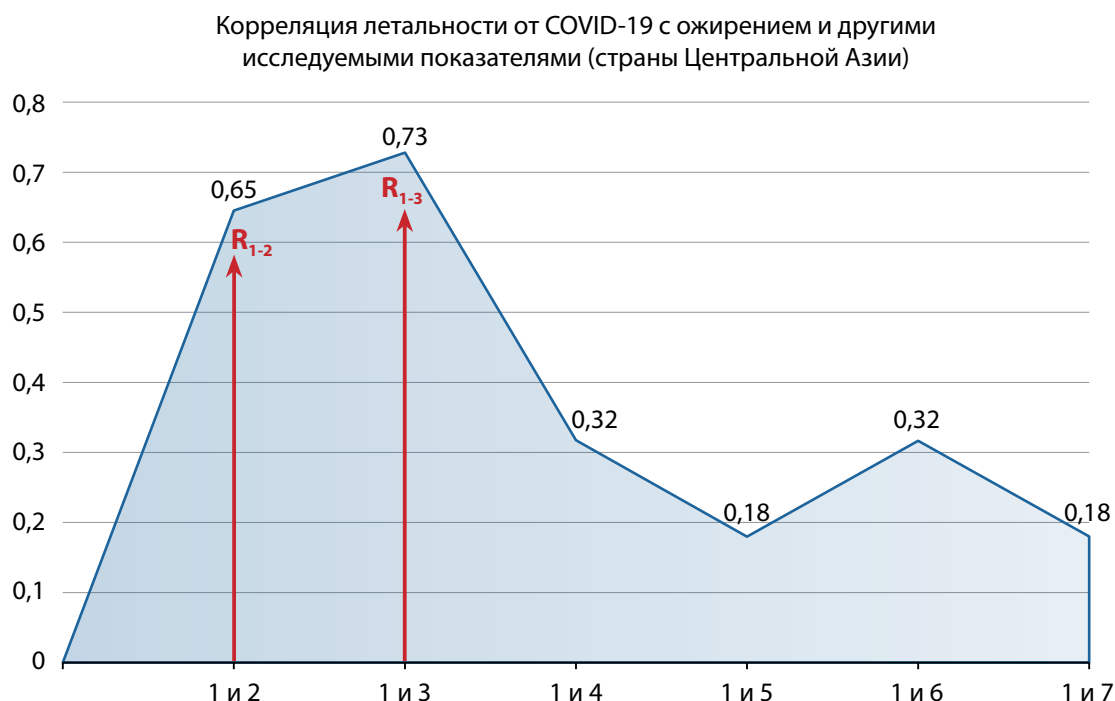


Рисунок 3. Уровень корреляции смертности (R_1) от COVID-19 с исследуемыми показателями: с избыточной массой тела (R_{1-2}), ожирением (R_{1-3}), возрастом (R_{1-4}), ВВП на душу населения (R_{1-5}), ожидаемой продолжительностью жизни (R_{1-6}), недостаточной физической активностью (R_{1-7}).

бесплатно, без предвзятости к весу пациента». Пункт «О» указывает, что мероприятия должны быть направлены на усиление эффективных стратегий по профилактике и лечению ожирения. Участники глобальной конференции призывают к мониторингу всего населения для оценки того, как COVID-19 повлиял на факторы риска и распространенность ожирения. Значение второй аббревиатуры «О» связано с рекомендацией разработки и внедрения стратегий наблюдения на протяжении всего жизненного цикла человека — начиная от момента зачатия, вскармливания, детства до более старшего возраста. Декларация содержит обращение к мировому сообществу: «Мы призываем к мерам по профилактике первичного и вторичного ожирения как важнейшему средству увеличения устойчивости населения к пандемиям». Далее отмечается, что лечение ожирения «Т» должно учитывать поведенческие факторы больных, физическую активность, хирургические вмешательства и т.д. Вышеуказанное должно быть доступным для всех людей с ожирением. И самое главное, к чему призывает документ: «Лечение заболеваний, в том числе ожирения, нельзя ограничивать во время COVID-19, необходимо разрабатывать и внедрять новые стратегии лечения (например, телемедицину)». В соответствии с консенсусным решением следует применять системные подходы «S» к лечению и профилактике ожирения. Так, участники глобальной конференции и разработчики системы ROOTS обращаются к мировому сообществу с сообщением, что для более успешного противодействия COVID-19 необходимо комплексное взаимодействие следующих систем:

- *системы охраны здоровья* (профилактика, мониторинг и скрининг должны быть интегрированы с клиническими подходами для вторичной профилактики и лечения);
- *системы продовольственного обеспечения* (переориентация продовольственного обеспечения на моде-

ли устойчивого развития с целью решения глобальных проблем переизбытка, так называемой «Global Syndemic of Obesity», недоедания и изменения климата) [38];

- *транспорта* (инвестиции в активные транспортные системы для укрепления физического и психического здоровья при снижении риска передачи COVID-19 и т.д.);
- *системы водоснабжения и санитарии* (всеобщий доступ к чистой воде, особенно в странах, где подслащенные напитки могут быть более доступны, чем чистая и безопасная питьевая вода);
- *образования* (обеспечение полноценным школьным питанием, особенно социально-экономически обездоленных детей, увеличение в образовании доли физического воспитания);
- *экономических систем* (привлечение новых инвестиций от глобальных доноров здравоохранения для борьбы с растущими издержками ожирения и т.д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании анализа литературных данных определяется достоверная картина неблагоприятного воздействия избыточной массы тела, ожирения и СД на длительность нахождения в отделениях реанимации и выживаемость больных с коронавирусной инфекцией. Данные выводы справедливы в отношении стран вне зависимости от региона мира (Европы, Центральной Азии и т.д.), уровня доходов населения и развития системы здравоохранения.

Высокая статистика летальности, по нашему мнению, является следствием **конвергенции** пандемии COVID-19 и глобальной эпидемии ожирения (так называемой «Globesity»). Официальное заявление ВОЗ по случаю Всемирного дня борьбы с ожирением (4 марта 2021 г.)

подтвердило, что коронавирусная инфекция значительно осложнила борьбу с ожирением [42]. На наш взгляд, дальнейшего углубления указанных проблем можно не допустить, если в полной мере опираться на имеющийся уже более чем годовой опыт лечения коронавирусных больных с ожирением и сопутствующими метаболическими заболеваниями.

Для решения глобальных задач необходима всесторонняя поддержка руководящих принципов, основанных на системе «ROOTS», путем активизации и координации совместных действий медицинских сообществ различных стран по всему спектру проблем, связанных с ожирением, начиная от профилактики и заканчивая лечением, с последующей реабилитацией в контексте COVID-19.

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. Фурсов А.Б. — концепция исследования, анализ данных; Оспанов О.Б. — дизайн исследования, получение и анализ данных; Фурсов Р.А. — дизайн исследования, получение данных. 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

- WHO. Controlling the global obesity epidemic. 2021. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cited April 27, 2021].
- Kumanyika S, Dietz WH. Solving Population-wide Obesity — Progress and Future Prospects. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2197–2200. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2029646>
- Berry EM. The Obesity Pandemic — Whose Responsibility? No Blame, No Shame, Not More of the Same. *Frontiers in Nutrition*. 2020;7:2. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00002>
- Fursov RA, Ospanov OB, Fursov AB. Obesity as an actual problem: Spatial research in Kazakhstan (2011–2016). *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2018;9(7):1–7. doi: <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2018.00603.4>
- Imashev MS, Fursov AB, Imasheva BS, et al. Gastrointestinal Bleeding and Perforation in Diabetic Patients with Metabolic Syndrome (The Results of a 15-Year Observation of City Residents with Intensive Urbanization). *Iranian Journal of Public Health*. 2019;48(10):1786–1793.
- Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5):1355–1360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.030>
- Moser JAS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2019;13:3–9. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12618>
- Louie JK, Acosta M, Winter K. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *Journal of the American Medical Association*. 2009;302:1896–1902. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1583>
- Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2008;36(1):151–158. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000297885.60037.6E>
- Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, et al. Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Disease. *PLoS One*. 2010;5(3):e9694. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009694>
- Jain S, Chaves SS. Obesity and Influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(5):422–424. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir448>
- Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and Respiratory Hospitalizations During Influenza Seasons in Ontario, Canada: A Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(5):413–421. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir442>
- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Стельмах М.В., Дяпки Т.И. Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины // *Эндокринология*. — 2016. — №2 — С. 38–50. [Ametov AS, Demidova TYu., Stelmakh MB, Depyui TI. The relationship of obesity and type 2 diabetes, in the light of evidence-based medicine. *Endocrinologiya*. 2016;2(15):38–50. (In Russ.)].
- Martinez L. Risk of influenza in people with diabetes. *European Scientific Working group on Influenza (ESWI). Influenza Diabetes Community. Satellite symposium: 55th EASD Annual Meeting: Barcelona*; 2019. P. 7–10. Available from: https://eswi.org/influenza-diabetes-community/wp-content/uploads/sites/17/2020/01/ESWI_EASD_180919_Barcelona.pdf [cited April 27, 2021].
- Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(1):95–108. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.95>
- Karlsson EA, Milner JJ, Green WD, et al. Influence of obesity on the response to influenza infection and vaccination. In: *Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease*. Vol 23. Elsevier; 2019:227–259. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813553-2.00010-5>
- Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *International Journal of Obesity*. 2005;29(3):281–286. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.sjo.0802830>
- Wigand R, Gelderblom H, Wadell G. New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Archives of Virology*. 1980;64:225–233. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01322702>
- Barrera-Alcocer J, García-Benavides L, Muñoz-Valle JF, et al. Presence of Adenovirus-36 DNA in Adipose Tissue of Women: Relationship with Adipocyte Morphology and the Expression of C/EBPβ and HIF-1α. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021;14:477–486. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S285341>
- Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение — новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №5. — С. 63–71. [Shvarts VI. Inflammation of the adipose tissue (Part 4). Obesity: a new infectious disease? (a literature review). *Problems of Endocrinology*. 2011;57(5):63–71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157563-71>
- Mitra AK, Clarke K. Viral obesity: fact or fiction? *Obesity Reviews*. 2011;11(4):289–296. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00677.x>
- Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol*. 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01071>
- Wise J. Covid-19: Highest death rates seen in countries with most overweight populations. *The BMJ*. 2021;372:n623. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n623>
- COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas, World Obesity Federation. London; 2021. 226 p. Available from: <https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf>
- WHO. *Weekly epidemiological update on COVID-19 — 30 March 2021*. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---31-march-2021> [cited April 27, 2021].
- WHO. *Global Health Observatory data repository. Prevalence of overweight among adults, BMI ≥25, age-standardized*. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2430A> [cited April 27, 2021].
- Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020;21(11):e13128. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13128>

28. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2020;49(5):1468-1481. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323:1239-1242. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
30. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* [Chinese journal of cardiovascular diseases]. 2020;24(6):450-455. [In Chinese]. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
31. Zheng KI, Gao F, Wang XB. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>
32. Cai Q, Fengjuan C, Fang L, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398. doi: <https://doi.org/10.23139/ssrn.3556658>
33. Wargny M, Potier L, Gourdy P, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64:778-794. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05351-w>
34. Favre G, Legueult K, Pradier C, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. 2021;115:154440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154440>
35. Home-Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (jhu.edu). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu>. [cited April 27, 2021].
36. IMF. International Monetary Fund. *Word Economic Outlook Reports*. Available from: <https://www.imf.org/en/Search?q=WORLD%20ECONOMIC%20OUTLOOK%20REPORTS&sort=relevancy> [cited April 27, 2021].
37. The Ljubljana Statement on Health Equity. *Accelerating Progress Towards Healthy and Prosperous Lives for All in the WHO European Region High-level Conference* (13.06.2019). Ljubljana, Slovenia; 2019. Available from: <https://www.euro.who.int/ru/publications/policy-documents/ljubljana-statement-on-health-equity-2019> [cited April 27, 2021].
38. Statement — Update on COVID-19: WHO/Europe calls for action on post-COVID conditions/"long COVID" (by Dr Hans Henri P. Kluge, WHO Regional Director for Europe 25 February 2021) Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-update-on-covid-19-whoeurope-calls-for-action-on-post-covid-conditions-long-covid> [cited April 27, 2021].
39. The Lancet. 2019: the year for nutrition. *Lancet*. 2019;393(10168):200. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30080-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30080-7)
40. Оспанов О.Б., Елеуов Г.А., Бекмурзинова Ф.К. Желудочное шунтирование в современной бариатрической хирургии // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 130-137. [Ospanov OB, Yeleuov GA, Bekmurzinova FK. Gastric bypass in modern bariatric surgery. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):130-137. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10161>
41. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The Lancet*. 2019;393(10170):447-492. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
42. Tedros Adhanom Ghebreyesus. *WHO Director-General's opening remarks at Obesity — Setting the Global agenda event — 4 March 2021*. WHO — 2021. Available from: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-obesity-setting-the-global-agenda-event-4-march-2021> [cited April 27, 2021].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Фурсов Александр Борисович**, д.м.н., профессор [Alexandr B. Fursov, MD, PhD, Professor]; адрес: Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бакейхана, дом 25-Г, кв. 20 [address: 25-G, Bokeihana street, 010000, Nur-Sultan, Kazakhstan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6992-8646>; Researcher ID: AAM-9615-2021; Scopus Author ID: 6603714989; eLibrary SPIN-код: 6393-8283; e-mail: abfcom@yandex.ru

Оспанов Орал Базарбаевич, д.м.н., профессор [Oral B. Ospanov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1840-114X>; Researcher ID: J-8795-2012; Scopus Author ID: 6505950417; eLibrary SPIN: 9940-6026; e-mail: bariatric.kz@gmail.com

Фурсов Роман Александрович, д.м.н. [Roman A. Fursov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1617-5991>; Researcher ID: N-7939-2014; Scopus Author ID: 57190808131; eLibrary SPIN-код: 6331-5975; e-mail: fursrom@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фурсов А.Б., Оспанов О.Б., Фурсов Р.А. Ожирение и COVID-19 — признаки конвергенции двух пандемий. Рекомендации по борьбе с ожирением, основанные на принципах «ROOTS» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 456-464. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12745>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fursov AB, Ospanov OB, Fursov RA. Obesity and COVID-19 — signs of convergence of two pandemics. Guidelines to fight obesity based on the principles of «ROOTS». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):456-464. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12745>

BETA-CELL AUTOPHAGY UNDER THE SCOPE OF HYPOGLYCEMIC DRUGS; POSSIBLE MECHANISM AS A NOVEL THERAPEUTIC TARGET



© Basheer A. Marzooq*, Tatyana I. Vlasova

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

Physiologically, autophagy is a major protective mechanism of β -cells from apoptosis, through can reserve normal β -cell mass and inhibit the progression of β -cells destruction. Beta-cell mass can be affected by differentiation from progenitors and de-differentiation as well as self-renewal and apoptosis. Shred evidence indicated that hypoglycemic drugs can induce β -cell proliferation capacity and neogenesis via autophagy stimulation. However, prolonged use of selective hypoglycemic drugs has induced pancreatitis besides several other factors that contribute to β -cell destruction and apoptosis initiation. Interestingly, some nonhypoglycemic medications possess the same effects on β -cells but depending on the combination of these drugs and the duration of exposure to β -cells. The paper comprehensively illustrates the role of the hypoglycemic drugs on the insulin-producing cells and the pathogenesis of β -cell destruction in type 2 diabetes mellitus, in addition to the regulation mechanisms of β -cells division in norm and pathology. The grasping of the hypoglycemic drug's role in beta-cell is clinically crucial to evaluate novel therapeutic targets such as new signaling pathways. The present paper addresses a new strategy for diabetes mellitus management via targeting specific autophagy inducer factors (transcription factors, genes, lipid molecules, etc.).

KEYWORDS: Hypoglycemic Drugs; β -Cell; Pathogenesis; DPP4 & GLP-1; Autophagy; AMP-activated protein kinase pathway & mTOR-1 pathway; Sulfonylureas & SGLT2.

INTRODUCTION

Hypoglycemic drugs are extremely effective in relieving and controlling hyperglycemia, but unfortunately, recent data showed serious side effects after their administration [1]. Under normal physiological conditions, the balance between self-renewal and apoptosis maintains the β -cell mass at the familiar level. Whatever perturbation to this balance results in unfavorable outcomes. Diabetes mellitus usually arises on the background of metabolic syndrome that nowadays exponentially increases with the COVID-19 pandemic, especially in the caloric rich intake populations [2, 3]. Shred evidence that dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) can be a potential receptor for COVID-19 entrance, but administration of DPP4 inhibitors was not related to decreasing COVID-19 morbidity incidence [4]. Besides, the primary receptor for COVID-19, the angiotensin-converting enzyme receptor, is also expressed on pancreatic beta cells, therefore, COVID-19 has additional potential for beta-cell destruction and ketosis-prone diabetes developing [5]. Three main kinds of autophagy distinguished; macroautophagy, microautophagy, and chaperon mediated autophagy (we use autophagy term to describe macroautophagy in this paper). The paper aimed to analyze data from the present literature database (Scopus and Medline) on the effect of problem of the hypoglycemic drug's effect on β -cell and their role in future therapeutic strategies. We searched both databases using keywords: «hypoglycemic drugs», «beta cell», «Metformin, Sulfonylureas», «Thiazolidinediones», «Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors», «Autophagy». 54 results in Scopus and 68 results in Medline. Excluding duplicates and not related titles to our paper by title remained 90 papers. Then we read the abstract of these papers, and only 47 papers related to our topic. After that, we read the full text of these 47 papers. The study of the effects of hypoglycemic drugs on β -cells has become an urgent problem in recent decades, as the number of candidates and affected individuals has increased dramatically.

REGULATION OF B-CELLS DIVISION AND MATURATION UNDER DIABETES

The β -cells division is strictly controlled by variable factors in norm and pathology. A recent clinical study approved in vitro that β -cells can be differentiated into glucagon-producing cells through specific regulatory transcription factors [6]. Physiologically, the β -cell has a FOXO1 transcription factor (TF) in addition to the NKX6.1 transcription factor in the nucleus and cytoplasm [7, 8]. The depletion of FOXO1 leads to the inability to retain NKX6.1 in the nucleus and consequently the deprivation of β -cells. At the same time, the β -cells have shown a capacity to transfer into progenitor-like state that have transcription factor Neurogenin3 that can give rise to any type of islets of Langerhans cells of similarity such as α and δ like cells in human type 2 diabetes [7, 9, 10]. Surprisingly, the study concluded that insulin secretion is inversely correlated with the degree of dedifferentiation, defined as the ratio of Syn-positive/hormone-negative cells to Syn-positive cells. On the other hand, β -cell differentiation does not depend on the age, weight or duration of diabetes [7]. Scientists believe that β -cells differentiation of -cells in type 2 diabetes is to protect them from apoptosis and immune system attack. Thereafter, when will be favorable metabolic conditions, the differentiated β -cells return into active β -cells. Proinflammatory cytokines such as IL-1 β and IFN- γ were recently been shown to stimulate early phases of autophagy through ER stress-dependent activation of adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase and the formation of reactive oxygen species formation [11]. In addition to inhibiting β -cell autophagic flux of cells due to impaired lysosomal function, which contributed to β -cell apoptosis [12]. Contrary, interleukin 22 (IL-22) and IL-6 have a cytoprotective effect on β -cells by stimulating autophagy and protecting β -cells from tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and interferon- γ induced apoptosis [13, 14].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

REGULATION OF β -CELL FUNCTION

In the few past years, researchers had amplified the role of apoptosis, autophagy, oxidative stress, and nutrient overload in the regulation of insulin-producing cell activity and quantity [15, 16]. Where Autophagy appears to play a significant role in the regulation of insulin homeostasis in addition to its role in β -cell survival [11, 17]. Moreover, autophagy supports the proper differentiation of β -cells during development and contributing to β -cell function [18, 19]. Studies *in vitro* have shown that autophagy protects the β -cells from apoptosis induced solely by fatty acids such as palmitate and cholesterol through activation of the Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) [20, 21]. The Atg7 gene was found as an important regulator in autophagy deriving while Atg7 depletion results in beta mass decreasing, and glucose tolerance impairment, defective insulin secretion, and increased apoptosis when combined with high-fat and high-glucose diet, indicating Atg7 depletion impairs autophagy stimulation [22]. In contrast, autophagy can be stimulated by specific dietary components, GLP-1, and cytokines [17]. Excess lipid level plays a huge regulatory role in autophagy controlling too [20, 21]. On the other hand, few data suggested that starvation and amino acid deprivation can inhibit autophagy and promote crinophagy via direct fusing of insulin granules with the lysosomes [17, 23]. A single study published in Medicine journal indicated the role of microbiota in the regulation of homeostasis and eventually insulin receptors sensitivity that can be associated with type 2 diabetes mellitus appearance [24]. On the cellular level of regulation, the misbalance between fuel production by the mitochondria and its expenditure can be a positive stimulus to initiate insulin receptor resistance and accordingly type 2 diabetes mellitus [25]. Finally, autophagy plays a key role in driving the pancreatic stem cells (PSC) differentiation, animal models, into insulin-producing cells via an ambiguous mechanism suspected to be through the Wnt/B-catenin signaling pathway [19, 26].

Autophagy maintains beta cell homeostasis through redistribution of energy sources within the cell to preserve the most vital organelles from failure and later degradation [27]. Maintaining the anatomical structure of the beta cell requires autophagy, where the depletion of Atg7 in the beta cells results in impaired transmission activity of LC3-I to LC3-II transmission activity as well as accumulation of p62 and polyubiquitin in the beta cell cytoplasm, which is usually seen in diabetic patients [28]. Moreover, pathoanatomical changes were observed in Atg7 deficient beta cells such as cyst-like formation sized 15–20 mm that were associated with caspase-3-positive apoptotic cells.

PATHOGENESIS OF β -CELLS DYSFUNCTION

Diabetes mellitus can arise under various pathological mechanisms that, in turn, culminate in the diminish of β -cell activity. Therefore, there should be different pathophysiological pathways for the development of the condition. Many of these mechanisms have been shown to have a genetic predisposition, including; Proopiomelanocortin gene mutation, Melanocortin receptor mutations, brain-derived neurotrophic factor and receptor mutations, glucose kinase mutations, hepatocyte nuclear factor mutations, mitochondrial DNA mutations, Insulin receptor mutations, viral oncogene homolog 2 (AKT2), v-akt murine thymoma and even lipodystrophy

can alter the normal function of β -cell [29–33]. Apoptosis appears to be the leading cause of β -cell destruction in both types of diabetes mellitus through activation of interleukin (IL)-1 β , nuclear factor (NF)- κ B, and Fas pathways, through a process, known as insulinitis [34]. The β -cells are highly sensitive to destructive pathogenic factors such as environmental regulated by physical activity, diet and intestinal microbiota [32]. High serum free fatty acid (FFA) and hyperglycemia are the primary cause of β -cells dysfunction via ER stress. And this in turn trigger NF- κ B-dependent mechanism that culminates in caspase-3 activation for cytokines and an NF- κ B-independent mechanism for nutrients “glucose hypersensitization” consequently apoptosis of β -cells [8, 34, 35]. In addition to decreasing in glucose-induced insulin secretion by β -cell due to failure of β -cell sensitivity to hyperglycemia and loss of the first phase with a decrease in the second phase of insulin secretion [36]. In most patients who suffer from type 2 diabetes, it is not so crucial the depletion in the mass of β -cells through dyslipidemia and hyperglycemia, via apoptosis [37, 38]. Several studies stress the neurohormonal role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus through the dysregulation of leptin hormone that leads to hyperphagia and obesity and accordingly insulin resistance [29]. IL-17 showed a piece of shred evidence in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus through enhancement of the inflammatory processes and insulin resistance where administration of IL-17 antagonist decreased the risk of type 2 diabetes mellitus emergence [39]. Recently, a study done by Anne Raimondo and her colleagues demonstrated that Peptidylglycine Alpha-amidating Monooxygenase (PAM) contribute to the development of type 2 diabetes mellitus [33].

Beta-cell dysfunction involved autophagy disturbance, where several studies reported that Atg7 knockdown cells suffered from impaired insulin secretion. Impaired autophagy induces the transdifferentiation of beta cells into alpha cells and non functional islet cells as well as impairs proliferation [40].

HYPOGLYCEMIC DRUGS EFFECT ON β -CELL AUTOPHAGY (EXPERIMENTAL TRIALS)

Many factors contribute to β -cell co-working ability such as hypoglycemic drugs. Therefore, various effects can be revealed on the administration of antihyperglycemic drugs depending on their mechanism of action. The drugs administered most frequently to control hyperglycemia are metformin and GLP-1 mimetics such as GLP-1 analogs and GLP-1-like molecules, exendin-4/exenatide, and its derivative such as lixisenatide [41]. Although all these drugs have shown a favorable effect on β -cells and reserving their mass and function. The clinical findings have shown that metformin promotes β -cells autophagy and poses an anti-inflammatory effect that enhances even immune response against viral infection when combined with the seasonal influenza vaccine [42–44]. Both groups of GLP-1 mimetics, GLP-1 receptor agonists and DPP-IV inhibitors, have been shown to induce autophagy in diabetic patients and enhance the insulin gene transcription and biosynthesis through the reduction in β -arrestin recruitment and faster agonist dissociation rates [45–47]. Indeed these two groups of medications have various effects on β -cells since they serve differently from each other [41]. The administration of GLP-1 agonists to normal and diabetic rodents has stimulated β -cells proliferation, neogenesis, and

protects against apoptosis and inflammation [48–50]. While GLP-1 agonists long prescribing ended with inducing β -cell mass through the activation of multiple signaling pathways such as PKA, PI3-kinase, and ERK1/2 [51–53]. In particular, the liraglutide and exenatide administration in animal models promoted the first- and second-phase insulin secretion via restoring the beta-cell sensitivity to glucose, besides, the liraglutide and exenatide induced beta cell proliferation/regeneration and mass of beta cells through the protection from apoptosis [53, 54]. In vivo, few findings have shown that GLP-1R signaling exerts a vigorous effect on β -cell survival compared with DPP4 inhibition [55, 56]. The prolonged administration of DPP4 inhibitors induced beta cells mass and regeneration capacity in addition to the anti-inflammatory response [57, 58]. The inhibition of the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC 1) has shown a stimulatory effect on the autophagy of β -cell, an example of such drugs is rapamycin [59, 60]. In many clinical studies, this immunosuppressant and anti-neoplastic drug has lowered the glucose level and decreased weight gain in addition to insulin resistance [61–65]. However, unfortunately, several studies have shown that Rapamycin has impaired glucose tolerance and elevated insulin resistance even the appearance of frank diabetes in vivo in addition to a decrease in β -cell autophagy and function [62, 66–70].

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2) have beneficial effects on beta cells by inducing autophagy through the overexpression of adenosine monophosphate-activated protein kinase, sirtuin-1, and/or hypoxia-inducible factors-1 α /2 α . In vivo, SGLT2 has induced beta-cell proliferation and improved insulin secretion in response to hyperglycemia in addition to ameliorating lipotoxicity [71, 72].

Sulfonylureas (SUs) is a common class of antihyperglycemic drug used in type 2 diabetes mellitus. Glibenclamide, second generation in this group of medications, induces beta cell autophagy by activating the AMPK pathway instead of the mTOR pathway. However, the effects of autophagy depend on the state of the beta cells, if it is sensitive to hyperglycemia, thus enhancing autophagy induces insulin secretion. However, in altered beta cell sensitivity to high glucose levels, autophagy induction reduces insulin secretion. Also, it is well known that insulin over secretion induces endoplasmic reticulum stress and oxidative stress. Furthermore, over-induction of autophagy alters insulin storage granules and results in their degradation. studies on Min-6 cells suggested that Glibenclamide induces insulin secretion but its inhibition was accompanied by significant up-regulation of insulin secretion [73].

Thiazolidinediones are another class of antihyperglycemic medication. Rosiglitazone belongs to this class of medications, which is reported to be a well inducer for beta cell autophagy through activation of the AMPK pathway in INS-1 cells. Beta cell autophagy maintains beta cells mass and prevent transdifferentiation (cell lineage reprogramming) as well as improves proliferation.

To decrease the speed of β -cell destruction, it's now recommended the early diagnosis of type 2 diabetes mellitus and prefers to not use insulin secretagogues such as sulfonylureas since they impair the β -cell function and leads to their apoptosis [66].

Finally, it seems that prolonged use of incretin-based therapies, particularly sitagliptin, for more than 2.4 years may promote the development of acute pancreatitis, especially when there is a tripling in the level of pancreatic amylase and lipase enzymes level [1, 74]. (Figure 1)

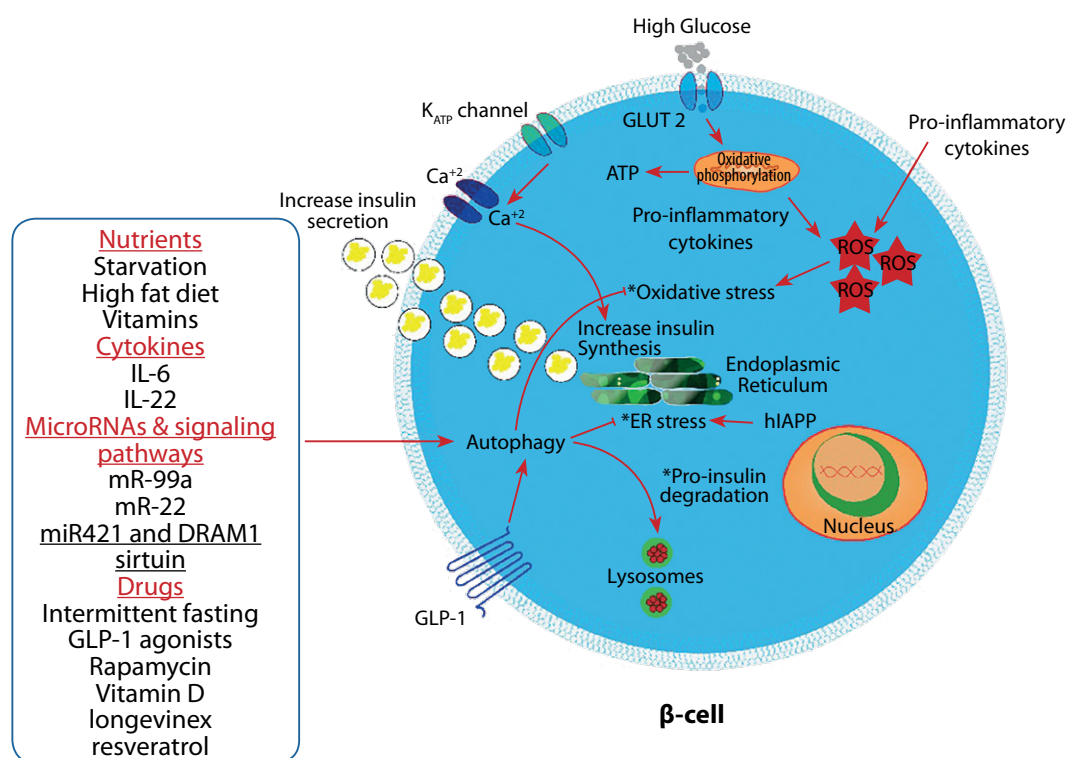


Figure 1. Autophagy's role in maintaining Beta-cell mass and function through resolving the oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress, and reducing pro-insulin degradation (these functions indicated by asterisks).

Note. GLP-1 group of anti-diabetic medications in addition to other factors can affect autophagy. Oxidative stress and endoplasmic reticulum stress are critical for maintaining autophagy and beta cell mass from apoptosis and cell death, which are necessary to maintain blood glucose levels. Abbreviations: ATP — adenosine triphosphate, IL — interleukin, GLP-1 — glucagon-like peptide-1, ROS — reactive oxygen species, hIAPP — human islet amyloid polypeptide.

CONCLUSION

Therefore, the observed data have shown the possibility of β -cell mass maintaining in diabetic patients by promoting autophagy promotion via selective hypoglycemic drugs, including DDP-IV inhibitors and GLP-1 mimetics. Several preclinical trials have been performed in the course of stimulating β -cell proliferation by using hypoglycemic drugs. Most were promising and culminated in the possibility of β -cell to maintain self-renewal and protect themselves from transdifferentiation into pathological nonbeta cells. But, this process indirectly occurs, firstly hypoglycemic drugs induce autophagy, then autophagy promoted beta-cell proliferation, therefore there is no direct in vitro or in vivo study shown this, and we in this paper connected the missing parts to complete the chain [7, 17, 19, 42, 43, 73, 75–77].

In preclinical studies, the majority of hypoglycemic drugs possessed therapeutic effects on the beta cell during their administration including; enhance autophagy and insulin biosynthesis, possessing anti-inflammatory effects, protecting against apoptosis and beta cell destruction, as well as enhance β -cell survival. Beta-cell mass can be affected by differentiation from progenitors and de-differentiation as well as self-renewal and apoptosis.

Interestingly, recent investigated data have emphasized the role of transdifferentiation in beta cell regeneration by recruiting endoderm-derived cells by applying specific

niche factors, including transcription factors [78–80]. But, the following question is still ambiguous and needs more research and clinical study; Do neo transdifferentiated beta cells persist or terminate with stop of the administration of the inducing factor administration? While this can be of use in triggering other cells of islets of Langerhans to transfer into β -cells and start producing insulin. This requires more research and clinical studies to prove the clinical importance of the hypoglycemic drugs on β -cells metabolism. We suggest inducing beta cells autophagy in diabetic patients through targeting autophagy signaling pathways ameliorates hyperglycemia. Hypoglycemic drugs are well inducers for beta-cells autophagy and can be recruited and modified to be suitable for this purpose.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. No funding.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

Contribution of authors. Basheer Abdullah Marzoog — design of the work and the acquisition, analysis, interpretation of data for the work, Drafting the work and revising it critically for important intellectual content. Tatyana Ivanovna Vlasova — revising the work critically for important intellectual content. All of the authors read and approved the final version of the manuscript before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper examination and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- DeVries JH, Rosenstock J. DPP-4 Inhibitor-Related Pancreatitis: Rare but Real! *Diabetes Care*. 2017;40:161-163. doi: <https://doi.org/10.2337/dci16-0035>
- Sada K, Nishikawa T, Kukidome D, et al. Hyperglycemia induces cellular hypoxia through production of mitochondrial ROS followed by suppression of aquaporin-1. *PLoS One*. 2016;11. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158619>
- Marzoog B. Lipid behavior in metabolic syndrome pathophysiology. *Curr Diabetes Rev*. 2021;17. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399817666210915101321>
- Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:11-30. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(8):789-790. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
- Brereton MF, Iberl M, Shimomura K, et al. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose. *Nat Commun*. 2014;5:4639. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms5639>
- Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, et al. Evidence of β -Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1044-1054. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2860>
- Cheng STW, Li SYT, Leung PS. Fibroblast Growth Factor 21 Stimulates Pancreatic Islet Autophagy via Inhibition of AMPK-mTOR Signaling. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2517. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102517>
- Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell*. 2012;150:1223-1234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.029>
- Bensellam M, Jonas JC, Laybutt DR. Mechanisms of β -cell dedifferentiation in diabetes: Recent findings and future research directions. *J Endocrinol*. 2018;236:109-143. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0516>
- DiNicolantonio JJ, McCarty M. Autophagy-induced degradation of Notch1, achieved through intermittent fasting, may promote beta cell neogenesis: implications for reversal of type 2 diabetes. *Open Hear*. 2019;6(1):e001028. doi: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001028>
- Lambelet M, Terra LF, Fukaya M, et al. Dysfunctional autophagy following exposure to pro-inflammatory cytokines contributes to pancreatic β -cell apoptosis. *Cell Death Dis*. 2018;9:96. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0121-5>
- Hu M, Yang S, Yang L, et al. Interleukin-22 Alleviated Palmitate-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in INS-1 Cells through Activation of Autophagy. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146818. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146818>
- Linnemann AK, Blumer J, Marasco MR, et al. Interleukin 6 protects pancreatic β cells from apoptosis by stimulation of autophagy. *FASEB J*. 2017;31:4140-4152. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201700061RR>
- Butler PC, Meier JJ, Butler AE, Bhushan A. The replication of β cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:758-768. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0647>
- Talchai C, Lin HV, Kitamura T, Accili D. Genetic and biochemical pathways of β -cell failure in type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2009;11:38-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01115.x>
- Marasco MR, Linnemann AK. B-Cell autophagy in diabetes pathogenesis. *Endocrinology*. 2018;159:2127-2141. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-03273>
- Riahi Y, Wikstrom JD, Bachar-Wikstrom E, et al. Autophagy is a major regulator of beta cell insulin homeostasis. *Diabetologia*. 2016;59:1480-1491. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3868-9>
- Ren L, Yang H, Cui Y, et al. Autophagy is essential for the differentiation of porcine PSCs into insulin-producing cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;488:471-476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.058>
- Choi SE, Lee SM, Lee YJ, et al. Protective role of autophagy in palmitate-induced INS-1 β -cell death. *Endocrinology*. 2009;150:126-134. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2008-0483>
- Wu J, Kong F, Pan Q, et al. Autophagy protects against cholesterol-induced apoptosis in pancreatic β -cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482:678-685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.093>
- Sheng Q, Xiao X, Prasad K, et al. Autophagy protects pancreatic beta cell mass and function in the setting of a high-fat and high-glucose diet. *Sci Rep*. 2017;7(1):16348. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16485-0>

23. Goginashvili A, Zhang Z, Erbs E, et al. Insulin secretory granules control autophagy in Pancreatic β cells. *Science* (80-). 2015;347:878-882. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaa2628>.
24. Li C, Li X, Han H, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4088. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004088>
25. Patti M-E, Corvera S. The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 2010;31(3):364-395. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0027>
26. Xu S, Sun F, Ren L, Yang H, Tian N, Peng S. Resveratrol controlled the fate of porcine pancreatic stem cells through the Wnt/ β -catenin signaling pathway mediated by Sirt1. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187159. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187159>
27. Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*. 2004;432(7020):1032-1036. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03029>
28. Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, et al. Involvement of oxidative stress-induced DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and autophagy deficits in the decline of β -cell mass in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37:1966-1974. doi: <https://doi.org/10.2337/DC13-2018>.
29. Murphy R, Carroll RW, Krebs JD. Pathogenesis of the metabolic syndrome: insights from monogenic disorders. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:920214. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/920214>
30. Nica AC, Ongen H, Irminger J-C, et al. Cell-type, allelic, and genetic signatures in the human pancreatic beta cell transcriptome. *Genome Res*. 2013;23:1554-1562. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.150706.112>
31. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Perspectives on the contribution of genetics to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Recent Prog Med*. 2011;102:468-475. doi: <https://doi.org/10.1701/998.10858>.
32. Kalin MF, Goncalves M, John-Kalarickal J, Fonseca V. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Princ. Diabetes Mellit*. 2017. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-18741-9_13
33. Raimondo A, Thomsen SK, Hastoy B, et al. Type 2 Diabetes Risk Alleles Reveal a Role for Peptidylglycine Alpha-amidating Monooxygenase in Beta Cell Function. *bioRxiv*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1101/158642>
34. Cnop M, Welsh N, Jonas JC, et al. Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes: Many differences, few similarities. *Diabetes*. 2005;54:S97-107. doi: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.S97.
35. Ozougwu O. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*. 2013;4:46-57. doi: <https://doi.org/10.5897/JAP2013.0001>
36. Ashcroft FM, Rorsman P. Molecular defects in insulin secretion in type-2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5:135-142. doi: <https://doi.org/10.1023/B:REMD.0000021435.87776.a7>.
37. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102-110. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>.
38. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-1009-0>
39. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:287-292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.103>
40. Marzoug BA, Vlasova TI. Transcription Factors in Deriving β Cell Regeneration; A Potential Novel Therapeutic Target. *Curr Mol Med*. 2021;21. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524021666210712144638>
41. Dalle S, Burcelin R, Gourdy P. Specific actions of GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors for the treatment of pancreatic β -cell impairments in type 2 diabetes. *Cell Signal*. 2013;25:570-579. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.11.009>
42. Jiang Y, Huang W, Wang J, et al. Metformin Plays a Dual Role in MIN6 Pancreatic β Cell Function through AMPK-dependent Autophagy. *Int J Biol Sci*. 2014;10:268-277. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.7929>
43. Wu J, Wu JJ, Yang LJ, et al. Rosiglitazone protects against palmitate-induced pancreatic beta-cell death by activation of autophagy via 5'-AMP-activated protein kinase modulation. *Endocrine*. 2013;44:87-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9826-5>
44. Diaz A, Romero M, Vazquez T, et al. Metformin improves in vivo and in vitro B cell function in individuals with obesity and Type-2 Diabetes. *Vaccine*. 2017;35:2694-2700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.078>
45. Janzen KM, Steuber TD, Nisly SA. GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother*. 2016;50:656-665. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028016651279>
46. Wajchenberg BL. β -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocr Rev*. 2007;28(2):187-218. doi: <https://doi.org/10.1210/10.1210/er.2006-0038>
47. Jones B, Buenaventura T, Kanda N, et al. Targeting GLP-1 receptor trafficking to improve agonist efficacy. *Nat Commun*. 2018;9(1):1602. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03941-2>
48. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol*. 2012;166:27-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x>
49. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006423.pub2>
50. Piya MK, Tahrani AA, Barnett AH. Emerging treatment options for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):631-644. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03711.x>
51. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther*. 2007;113:546-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.007>
52. Lee Y-S, Jun H-S. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>.
53. Lee Y-S, Jun H-S. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*. 2014;63(1):9-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.010>
54. Vilsbøll T. The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell. *Diabetes, Obes Metab*. 2009;11:11-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01073.x>
55. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375:1447-1456. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60307-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60307-8).
56. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial. *Lancet*. 2010;376:431-439. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60590-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60590-9).
57. Omar BA, Vikman J, Winzell MS, et al. Enhanced beta cell function and anti-inflammatory effect after chronic treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in an advanced-aged diet-induced obesity mouse model. *Diabetologia*. 2013;56(8):1752-1760. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2927-8>
58. Yang L, Yuan J, Zhou Z. Emerging Roles of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effect and Its Application in Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2014;38(6):473-479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.01.008>
59. Tanemura M, Ohmura Y, Deguchi T, et al. Rapamycin causes upregulation of autophagy and impairs islets function both in vitro and in vivo. *Am J Transplant*. 2012;12:102-114. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03771.x>
60. Zhou Z, Wu S, Li X, et al. Rapamycin induces autophagy and exacerbates metabolism associated complications in a mouse model of type 1 diabetes. *Indian J Exp Biol*. 2010;48:31-38.
61. Chang G-R, Wu Y-Y, Chiu Y-S, et al. Long-term administration of rapamycin reduces adiposity, but impairs glucose tolerance in high-fat diet-fed KK/HIJ mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;105:188-198. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00427.x>
62. Chang G-R, Chiu Y-S, Wu Y-Y, et al. Rapamycin protects against high fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *J Pharmacol Sci*. 2009;109:496-503. doi: <https://doi.org/10.1254/jphs.08215fp>.
63. Gong F-H, Ye Y-N, Li J-M, et al. Rapamycin-ameliorated diabetic symptoms involved in increasing adiponectin expression in diabetic mice on a high-fat diet. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33:321-326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.05.008>
64. Reifsnnyder PC, Flurkey K, Te A, Harrison DE. Rapamycin treatment benefits glucose metabolism in mouse models of type 2 diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2016;8:3120-3130. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.101117>
65. Fang Y, Westbrook R, Hill C, et al. Duration of rapamycin treatment has differential effects on metabolism in mice. *Cell Metab*. 2013;17:456-462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.008>

66. Lupi R, Del Prato S. Beta-cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes Metab.* 2008;34(S2):56-64. doi: [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(08\)73396-2](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(08)73396-2)
67. Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for Rapamycin Toxicity in Pancreatic β -Cells and a Review of the Underlying Molecular Mechanisms. *Diabetes.* 2013;62:2674-2682. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0106>
68. Schindler CE, Partap U, Patchen BK, Swoap SJ. Chronic rapamycin treatment causes diabetes in male mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307:R434-43. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2014>
69. Lamming DW, Ye L, Astle CM, et al. Young and old genetically heterogeneous HET3 mice on a rapamycin diet are glucose intolerant but insulin sensitive. *Aging Cell.* 2013;12:712-718. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.12097>
70. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity. *Science (80-).* 2012;335:1638-1643. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1215135>
71. Okauchi S, Shimoda M, Obata A, et al. Protective effects of SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic β -cells in obese type 2 diabetic db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;470:772-782. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.109>
72. Lalloyer F, Vandewalle B, Percevault F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets. *Diabetes.* 2006;55:1605-1613. doi: <https://doi.org/10.2337/DB06-0016>
73. Zhou J, Kang X, Luo Y, et al. Glibenclamide-Induced Autophagy Inhibits Its Insulin Secretion-Improving Function in β Cells. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1265175>
74. Ganesan K, Rana MBM, Sultan S. *Oral Hypoglycemic Medications.* StatPearls Publishing; 2020.
75. Bugliani M, Mossuto S, Grano F, et al. Modulation of Autophagy Influences the Function and Survival of Human Pancreatic Beta Cells Under Endoplasmic Reticulum Stress Conditions and in Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00052>
76. Chen Z, Li Y-B, Han J, et al. The double-edged effect of autophagy in pancreatic beta cells and diabetes. *Autophagy.* 2011;7:12-16. doi: <https://doi.org/10.4161/auto.7.1.13607>
77. Capozzi ME, DiMarchi RD, Tschöp MH, et al. Targeting the Incretin/Glucagon System With Triagonists to Treat Diabetes. *Endocr Rev.* 2018;39(5):719-738. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00117>
78. Churchill AJ, Gutiérrez GD, Singer RA, et al. Genetic evidence that Nkx2.2 acts primarily downstream of Neurog3 in pancreatic endocrine lineage development. *Elife.* 2017;6. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.20010>
79. Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, Ikeda Y. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):240. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0694-z>
80. Donelan W, Li S, Wang H, et al. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (Pdx1) down-regulates hepatic transcription factor 1 alpha (hnf1a) expression during reprogramming of human hepatic cells into insulin-producing cells. *Am J Transl Res.* 2015;7(6):995-1008.

AUTHORS INFO:

***Basheer Abdullah Marzoog**, undergraduate student [address: 68 Bolshevitskaya str., 430005 Saransk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-2413>; Researcher ID: AAD-6284-2021; e-mail: marzug@mail.ru

Tatyana Ivanovna Vlasova, MD, PhD, professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>; eLibrary SPIN: 5314-3771; e-mail: v.t.i@bk.ru

*Corresponding author.

TO CITE THIS ARTICLE:

Marzoog BA, Vlasova TI. Beta-cell autophagy under the scope of hypoglycemic drugs; possible mechanism as a novel therapeutic target // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 465-470. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12778>

ПОСТБАРИАТРИЧЕСКИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ: ВЗГЛЯД ЭНДОКРИНОЛОГА



© Е.И. Ким*, Е.В. Ершова, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Эпидемия ожирения привела к росту числа проводимых бариатрических операций как наиболее эффективного метода лечения ожирения и расширению показаний к их проведению, в этой связи эндокринологи все чаще сталкиваются с поздними осложнениями, в том числе и постбариатрическими гипогликемиями. Постбариатрические гипогликемии — редкое, но тяжелое нарушение углеводного обмена, возникающее через месяцы или годы после хирургических вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Постбариатрические гипогликемии могут сопровождаться выраженной клинической симптоматикой и приводить к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. Оценить распространенность гипогликемий после бариатрических операций затруднительно ввиду отсутствия четких диагностических критериев, зачастую скрытой клинической картины, неосведомленности врачей и пациентов о данном осложнении. Гипогликемии в данном случае носят постпрандиальный гиперинсулинемический характер. Механизмы развития данного осложнения в последнее время активно обсуждаются, а продукция инкретинов и нарушение регуляции секреции инсулина являются предметом постоянных исследований в этой области. Понимание механизмов развития данного состояния позволяет разрабатывать оптимальные методы диагностики и лечения. В данном обзоре будут рассмотрены вопросы патофизиологии, основные принципы диагностики и методы лечения постбариатрических гипогликемий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бариатрическая хирургия; ожирение; постбариатрическая гипогликемия; гастрощунтирование; инкретины; гиперинсулинемическая гипогликемия.

A VIEW AT POSTBARIATRIC HYPOGLYCEMIA BY ENDOCRINOLOGIST

© Ekaterina I. Kim*, Ekaterina V. Ershova, Natalya V. Mazurina

Endocrinology research center, Moscow, Russia

The obesity epidemic has led to the growing number of bariatric operations and the expansion of indications for this operation as the most effective method of treatment, that's why endocrinologists are increasingly faced the challenge of late complications, including postbariatric hypoglycemia. Postbariatric hypoglycemia is a rare but severe metabolic disorder that occurs months or years after upper gastrointestinal surgery. Postbariatric hypoglycemia can be accompanied by severe clinical symptoms and lead to disability and decreasing of the life's quality. It is difficult to assess the prevalence of hypoglycemia after bariatric surgery due to the lack of clear diagnostic criteria, often a hidden clinical picture and ignorance of doctors and patients about this complication. Hypoglycemia in this case has postprandial and hyperinsulinemic nature. The mechanisms of development of this complication have recently been actively discussed. The exchange of incretins and dysregulation of insulin secretion are the subject of constant research in this area. Understanding the mechanisms of development of this condition makes it possible to develop optimal methods of diagnosis and treatment. The issues of pathophysiology, basic principles of diagnosis and treatment of post-bariatric hypoglycemia will be considered in this review.

KEYWORDS: bariatric surgery; obesity; post-bariatric hypoglycemia; gastric bypass; incretins; nesidioblastosis; hyperinsulinemic hypoglycemia.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия все большее внимание сосредоточено на проблеме ожирения ввиду прогрессирующей распространенности данного заболевания как среди взрослых, так и среди детского населения. По данным ВОЗ, почти четверть взрослого населения России на 2016 г. страдала ожирением [1]. Вследствие увеличения риска сопутствующих ожирению заболеваний, а также влияния на качество и продолжительность жизни данное заболевание требует эффективных стратегий лечения. Как известно, при морбидном ожирении

эффективность консервативной терапии не превышает 5–10% [2].

Поэтому для пациентов с высокими степенями ожирения, особенно в сочетании с серьезными сопутствующими заболеваниями (такими как сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна и др.), при неэффективности консервативной терапии методом выбора является бариатрическая хирургия. Ее основная задача — посредством значительного снижения массы тела воздействовать на течение коморбидных ожирению заболеваний, а также улучшить качество жизни больных. В последние десятилетия

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



во всем мире прослеживается тенденция как к увеличению количества выполняемых операций, так и к расширению числа стран, где бариатрическая хирургия получает все более широкое распространение.

При морбидном ожирении бариатрическая хирургия имеет доказанную эффективность и преимущества перед консервативными методами лечения [3]. Параллельно с этим в связи с расширением показаний к бариатрической хирургии и ростом числа проводимых вмешательств по поводу ожирения закономерно увеличивается число публикаций о периоперационных, послеоперационных и поздних осложнениях, в частности постбариатрических гипогликемиях, которые возникают у 25–30% прооперированных при некоторых видах операций [4, 5] и могут быть причиной развития жизнеугрожающих ситуаций, ассоциированных с нейрогликопеническими состояниями (травмы, автомобильные аварии, снижение работоспособности), и инвалидизации пациентов [6]. Риск, ассоциированный с гипогликемиями, определяет острую необходимость в получении более точных сведений об истинной частоте этого осложнения.

В данном обзоре представлена информация о частоте развития в зависимости от вида бариатрической операции, патогенетических механизмах, критериях диагностики, методах лечения данного осложнения.

ПОИСК ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для сбора информации были использованы полнотекстовые и реферативно-библиографические базы данных: PubMed, научные электронные библиотеки eLIBRARY.RU и cyberleninka.ru, анализ литературы проводился за последние 20 лет. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Поиск источников первичной информации осуществлялся по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): постбариатрические гипогликемии, инкретины, патогенез ожирения, гипогликемия после гастрощунтирования, бариатрическая хирургия, ГПП-1 и ГИП, секреция инсулина, рецепторы к инсулину, механизм гипогликемии, суточное мониторирование гликемии, гиперинсулинемическая гипогликемия, демпинг-синдром, лечение гипогликемии, диагностика гипогликемии. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR) и фильтры: типы статей — книги, клинические и оригинальные исследования, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы.

ТИПЫ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Прогнозировать эффективность и безопасность любой бариатрической операции можно лишь при тщательном предоперационном отборе кандидатов мультидисциплинарной командой специалистов (включая эндокринолога, бариатрического хирурга, терапевта, кардиолога, психиатра и др.) в соответствии с установленными показаниями и противопоказаниями, руководствуясь при этом критериями Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO) [7], Европейскими междисциплинарными реко-

мендациями по метаболической и бариатрической хирургии [8], Российскими клиническими рекомендациями по лечению ожирения у взрослых [9, 10].

Выбор хирургической операции зависит от индекса массы тела (ИМТ), сопутствующих метаболических нарушений и заболеваний, характера нарушений пищевого поведения и т.д. Большинство исследователей склоняются к выводу, что это — совместное решение пациента и хирурга [8–9, 11].

В зависимости от их влияния на анатомию желудочно-кишечного тракта все бариатрические операции можно разделить на следующие группы: рестриктивные и комбинированные (рестриктивные и шунтирующие).

Рестриктивные (гастроограничительные) операции направлены на уменьшение размеров желудка. Среди них в настоящее время наиболее широко применяются две: рукавная резекция желудка (sleeve gastrectomy, от англ. sleeve — рукав), при которой происходит его вертикальное прошивание от препилорического отдела к углу Гиса швивающими аппаратами, в результате чего желудок приобретает форму трубки, или рукава (отсюда и название), емкостью около 100 мл, при этом большая часть желудка отсекается, и регулируемое бандажирование желудка, при котором на область кардии надевается специальная силиконовая манжета (бандаж), разделяющая желудок на меньшую и большую части, подкожно выводится порт, соединенный катетером с манжетой, что позволяет регулировать диаметр бандажа посредством введения в порт физраствора и тем самым влиять на объем съеданной пациентом пищи.

В основе механизма действия рестриктивных бариатрических операций лежит уменьшение объема желудка и, соответственно, потребления нутриентов; низкокалорийный рацион больных в раннем послеоперационном периоде; уменьшение жировой массы, в т.ч. висцеральной, что способствует снижению инсулинорезистентности; в случае продольной резекции желудка — удаление грелин-продуцирующей зоны фундального отдела желудка, что способствует подавлению чувства голода и уменьшению аппетита; повышение уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) из-за ускоренной эвакуации пищи и раннего влияния химуса на L-клетки подвздошной кишки.

Комбинированные операции сочетают в себе рестриктивный и шунтирующий компоненты. Механизм их действия направлен на уменьшение объема потребляемой пищи за счет уменьшения объема желудка (рестриктивный компонент) и шунтирование различных отделов тонкой кишки, что снижает абсорбцию пищи. Классические варианты комбинированных операций — гастрощунтирование (ГШ, Roux-en-Y gastric bypass, и Mini-Gastric Bypass) и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ, Biliopancreatic Diversion). При ГШ из транзита пищи исключаются большая часть желудка, двенадцатиперстная и начальный отдел тонкой кишки, при БПШ — удаляется большая часть желудка, а двенадцатиперстная и практически вся тощая кишка исключаются из пассажа пищи.

В дополнение к описанным выше рестриктивным механизмам при комбинированных операциях имеют место следующие: во-первых, мальабсорбция жиров и углеводов, больше выраженная при БПШ; во-вторых,

исключение двенадцатиперстной и начальных отделов тонкой кишки из контакта с пищевой массой способствует ингибированию антиинкретинов (возможные кандидаты — глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагон), которые высвобождаются в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее химуса и противодействуют продукции или действию инсулина; в-третьих, ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки способствует быстрому высвобождению из L-клеток подвздошной кишки ГПП-1, обладающего глюкозозависимым инсулиотропным действием, что способствует так называемому «инкретиновому эффекту» и его наиболее яркой клинической манифестации — демпинг-синдрому; в-четвертых, ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона и ускоряет насыщение за счет воздействия на соответствующие центры мозга; в-пятых, происходят изменения в кишечной микрофлоре, увеличивается содержание желчных кислот и ускоряется их попадание в дистальные отделы тонкой кишки; кроме того, при БПШ происходит селективное уменьшение эктопического отложения липидов в скелетных мышцах и печени, обеспечивающее улучшение чувствительности к инсулину.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Первые публикации о возникновении гипогликемического синдрома после бариатрических операций относятся к 2005 г., когда Service G. и соавт. впервые описали неопухолевый панкреатогенный гипогликемический синдром (NIPHS): эпизоды гипогликемии у 6 пациентов после гастрощунтирования по Ру по поводу морбидного ожирения. У каждого пациента была подтверждена постпрандиальная (спустя 1–4 ч после приема пищи) гиперинсулинемическая гипогликемия (снижение гликемии менее 3 ммоль/л при уровне инсулина не менее 18 пмоль/л) [12]. В это же время другие авторы — Patti M. с коллегами тоже описывают в своей статье развитие тяжелой постпрандиальной гипогликемии у трех пациентов после ГШ. Из-за неэффективности медикаментозной терапии врачи прибегли к хирургическому лечению с положительным эффектом: у одного пациента к полной панкреатэктомии (операция Уиппла), у другого — к субтотальной (85%) панкреатэктомии и у третьего — к дистальной резекции поджелудочной железы. По данным гистологического исследования послеоперационного материала всех 3 пациентов выявлены диффузная гиперплазия островковых клеток и незидиобластоз [13]. В дальнейшем по мере увеличения числа проведенных бариатрических операций и, соответственно, числа наблюдений растет и число публикаций с описанием клинических случаев и анализом причин постбариатрических гипогликемий, в том числе о роли гиперсекреции инкретинов в механизме развития данного осложнения [14]. С годами данное направление исследований развивалось, описывались различные методы диагностики, в том числе тесты с 72-часовым голоданием, со смешанной пищей [15], применение перорального глюкозотолерантного теста [16], артериальная стимуляция кальцием с определением инсулина в пробах крови из печеночной вены [17], непрерывный мониторинг глюкозы [18]. В 2008 г. Kellogg T.A. с колле-

гами поделились опытом лечения постпрандиальной гипогликемии у пациентов после формирования желудочного анастомоза по Ру с помощью низкоуглеводной диеты с положительным эффектом [15]. Впервые национальное когортное исследование частоты гипогликемии после гастрощунтирования (с 1986 по 2006 гг.) описано в 2010 г. в Швеции [19]. Позже в зарубежной литературе стали появляться статьи об опыте применения лекарственных препаратов для лечения постбариатрических гипогликемий, первым из таких препаратов стала α -глюкозидаза [20].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОСТБАРИАТРИЧЕСКИХ ГИПОГЛИКЕМИЙ

В Университете Миннесоты с июля 1964 г. по апрель 2006 г. было выполнено 3082 операции шунтирования желудка. В ходе клинического наблюдения Kellogg T.A. и его коллеги у 14 из этих пациентов отметили эпизоды постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии. По результатам теста со смешанной пищей постпрандиальная гипогликемия (снижение менее 2,8 ммоль/л) зафиксирована у 12 пациентов, т.е. распространенность этого осложнения составила 0,39% [15].

В 2010 г. в Швеции было проведено национальное когортное исследование на основе национальных медицинских регистров, включившее 5040 пациентов после ГШ, согласно которому, частота постпрандиальной гипогликемии составила 0,2% (в контрольной группе 0,04%). Не было повышенного риска гипогликемии после вертикальной гастропластики или бандажирования желудка по сравнению с контрольной группой [19].

В 2014 г. проведено крупное когортное исследование (275 618 пациентов), в которое вошли пациенты, перенесшие ГШ (n=145 582), лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка (n=100 106) и продольную резекцию желудка (n=29 930). Авторы исследования сообщили о 0,1% (n=82) гипогликемий после ГШ, 0,01% (n=15) — бандажирования желудка и 0,02% (n=7) — продольной резекции желудка. Частота гипогликемии рассчитывалась как соотношение общего количества случаев гипогликемии, о которых сообщали сами пациенты, перенесшие бариатрическую процедуру, к общему количеству выполненных конкретных бариатрических процедур [21].

Частота гипогликемии варьирует в зависимости от типа проведенной бариатрической операции. Abrahamsson N. с коллегами провели исследование гликемического профиля с помощью непрерывного суточного мониторинга глюкозы у пациентов, перенесших ГШ и БПШ. Пациенты после ГШ 2,9% времени имели гликемию <3,3 ммоль/л, а также большую вариацию гликемической кривой в течение суток, а в группе после БПШ 5,9% времени <3,3 ммоль/л с небольшой вариацией кривой. Из 72 эпизодов гипогликемии, зарегистрированных за 3 сут, 70 (97%) были постпрандиальными, и только около одной пятой в обеих группах сопровождалась клинической симптоматикой [18].

В 2019 г. Brix J.M. представил данные 2-летнего проспективного исследования 281 пациента после бариатрических операций по поводу морбидного ожирения, которым проводился пероральный глюкозотолерантный

Таблица 1. Частота гипогликемий в группах пациентов в зависимости от вида оперативного лечения

Тип бариатрической операции	Частота гипогликемии (<2,8 ммоль/л) в ходе перорального глюкозотолерантного теста [4], %	% в общей структуре бариатрических операций (с 2011 по 2017) [22]	Потеря избыточной массы тела в первые 6 мес [23], %
Рестриктивные			
Бандажирование желудка	2,3	2,77	27,05
Продольная (рукавная) резекция желудка	22,6	59,39	45,74
Комбинированные			
Гастрошунтирование по Ру	32,6	17,8	51,60

тест (ПГТТ) для диагностики гипогликемии (критерием выбран уровень глюкозы менее 2,8 ммоль/л в ходе ПГТТ). В целом гипогликемия наблюдалась у 72 (25,6%) из 281 пациента. Среди них 32,6% (n=57 из 175) пациентов перенесли лапароскопическое шунтирование желудка по Ру, 22,6% (n=14 из 62 операций у 44 пациентов) — рукавную гастрэктомию и 2,3% (n=1 из 44) — бандажирование желудка [4].

Частота гипогликемий в группах пациентов в зависимости от вида оперативного лечения представлена в таблице 1.

Недостатками практически всех вышеперечисленных исследований является оценка частоты гипогликемий, основанная на результатах опроса пациентов, т.е. гипогликемии фиксировались только у тех пациентов, которые при плохом самочувствии определяли уровень глюкозы крови после еды. Очевидно, что истинная частота постпрандиальных гипогликемических состояний гораздо выше.

Факторами риска развития постпрандиальной гипогликемии у бариатрических пациентов могут быть: более низкий ИМТ до операции, отсутствие нарушений углеводного обмена до операции (т.е. достаточные функциональные резервы и достаточно большое количество β -клеток).

Вариабельность распространенности гипогликемий среди пациентов, перенесших бариатрическую операцию, можно объяснить различием подходов к диагностике и выявлению данного осложнения, надира гликемии как диагностического критерия.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Гомеостаз глюкозы в организме — результат взаимодействия сложной системы, включающей как классические гормоны, так и гормоны инкретинового ряда. С одной стороны — поддержание уровня гликемии в пределах физиологического диапазона обеспечивается секрецией инсулина, который, будучи единственным гормоном в организме человека, снижающим уровень глюкозы крови, способствует усилению поглощения глюкозы тканями, стимуляции гликолиза и синтеза гликогена, подавляет гликогенолиз и глюконеогенез. С другой стороны — поддержание нормогликемии обеспечивает

ся контринсулярными гормонами (глюкагон, адреналин, кортизол, соматотропный гормон), повышающими уровень глюкозы за счет активации гликогенолиза и глюконеогенеза [24]. Поджелудочная железа играет ключевую роль в метаболизме глюкозы: ее α -клетки секретируют глюкагон; β -клетки — инсулин, амилин, С-пептид; γ -клетки — полипептид поджелудочной железы; δ -клетки — соматостатин и ϵ -клетки — грелин [25].

Кроме поджелудочной железы, другие органы/ткани также участвуют в обмене глюкозы: центральная нервная система, печень, кишечник (синтез ГПП-1 и ГИП), а также жировая и мышечная ткань.

В норме постпрандиальное повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови зависит от скорости эвакуации пищи из желудка, а также от захвата глюкозы печенью и тканями. У пациентов после некоторых типов бариатрических операций продвижение пищевого комка из желудка в кишечник ускоряется, что приводит к более высокому уровню постпрандиальной гликемии и в дальнейшем — к резкому ее снижению вследствие увеличения захвата тканями по причине преодоления инсулинорезистентности [6].

Механизмы развития постбариатрических гипогликемий многофакторны и не до конца изучены. На рисунке 1 можно увидеть известные на настоящий момент механизмы их развития.

1 — гиперсекреция инсулина вследствие гиперплазии β -клеток поджелудочной железы вследствие инсулинорезистентности до операции.

2 — ускоренный пассаж пищи в тонкий кишечник приводит к гиперсекреции инкретинов.

3 — нарушение периферического и центральной регуляции (однако механизмы до конца не изучены).

4 — неадекватная секреция глюкагона α -клетками: снижение ответа глюкагона на гипогликемию вследствие нарушения контррегуляторных механизмов из-за гипергликемии до операции и частых гипогликемий после.

5 — гиперсекреция инсулина в ответ на резкий скачок гликемии после приема пищи, а также повышенная чувствительность тканей к инсулину вследствие снижения инсулинорезистентности.

6 — снижение клиренса инсулина.

7 — изменение секреции адипокинов.

8 — изменение циркуляции желчных кислот.

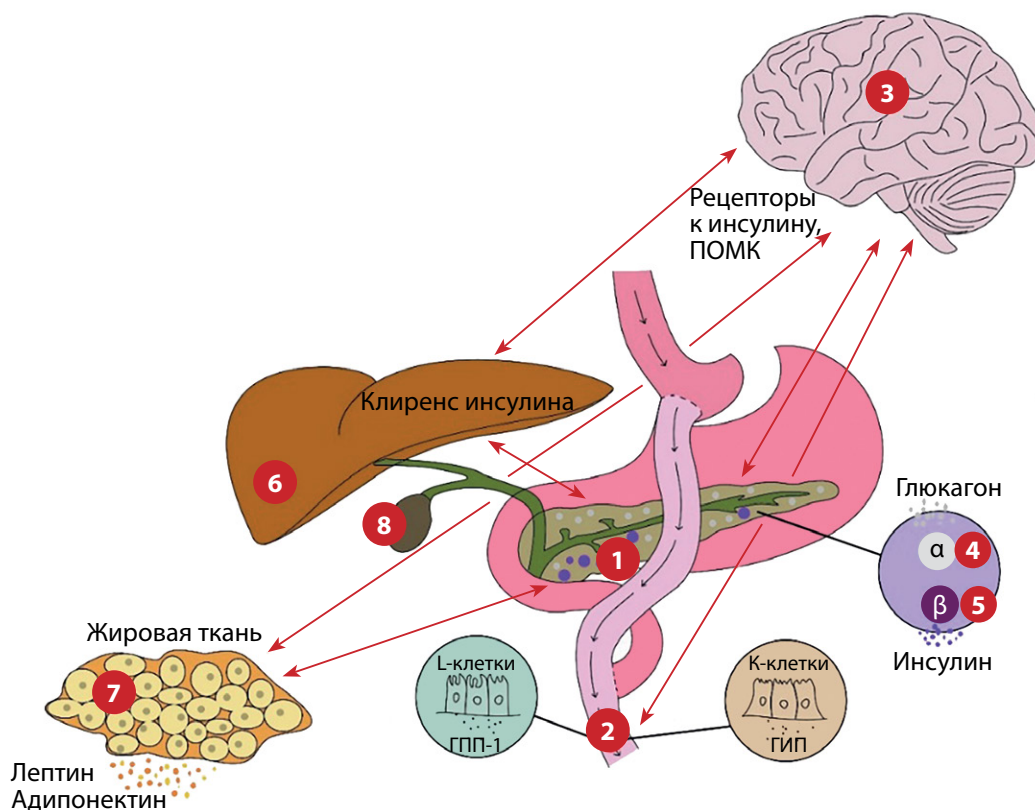


Рисунок 1. Механизмы развития гипогликемии.

Инсулинозависимые механизмы

Гипертрофия/гиперплазия β -клеток.

Предполагается, что гипертрофия и гиперплазия β -клеток, которые имели место до бариатрической операции и носили компенсаторный характер для преодоления инсулинорезистентности, после бариатрической операции по мере постепенного уменьшения инсулинорезистентности способствуют гипогликемическим состояниям.

Так, в 2005 г. Service G.J. и соавт. предоставили клиническое наблюдение 6 пациентов с гипогликемическим синдромом после ГШ: после выполненной резекции поджелудочной железы, результатом которой было уменьшение симптомов гипогликемий, у 5 пациентов были выявлены гистологические признаки незидиобластома поджелудочной железы (островково-клеточная гипертрофия и гиперплазия), у одного больного диагностирована инсулинома (с учетом анамнеза, вероятно, недиагностированная до бариатрической операции) [12]. Этой же теории придерживались и Patti M.E. и соавт. [13]. В дальнейшем ими было продемонстрировано, что ткань поджелудочной железы у пациентов после ГШ с развитием нейрогликопении была более иммунореактивна по отношению к маркерам пролиферации PCNA и Ki-67 в сравнении с контрольной группой ($36,5 \pm 4,1\%$ против $8,1 \pm 1,8\%$, $p < 0,0001$), а также имела сходство с инсулиномами. Гиперинсулинемия, присутствующая при обоих состояниях, через воздействие на рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 способствовала пролиферации клеток поджелудочной железы [26]. Резекция поджелудочной железы, выполняемая после соответствующего дообследования по поводу гипогликемиче-

ского синдрома, у некоторых постбариатрических пациентов действительно позволяла добиться снижения частоты и тяжести гипогликемий, однако в дальнейшем от данного вида лечения отказались в связи с развитием тяжелых осложнений и низкой эффективностью в долгосрочной перспективе [26].

Другие же исследования не поддержали данную теорию, в частности, Meier J.J. совместно с коллегами не получили различий в отношении гиперплазии β -клеток поджелудочной железы среди пациентов после ГШ по сравнению с группой контроля — пациентами с ожирением и нормальной массой тела: у пациентов с ожирением и нормальной массой тела средний диаметр ядра β -клеток коррелировал с ИМТ ($r(2) = 0,79$, $p < 0,001$), у постбариатрических пациентов с гипогликемией диаметр ядра β -клеток был увеличен ($p < 0,001$) по сравнению с таковым для ИМТ у контрольных субъектов, что, возможно, указывает на их повышенную функциональную активность, но соответствовал ИМТ до операции. Авторы пришли к выводу, что постпрандиальная гипогликемия после ГШ возникает, скорее, из-за демпинг-синдрома и увеличенной секреции инсулина [27]. Таким образом, гипертрофия и гиперплазия β -клеток поджелудочной железы не могут рассматриваться как единственные или основные причины постпрандиальных постбариатрических гипогликемий.

Влияние инкретинов.

Изменение инкретиновой секреции играет ведущую роль в генезе постбариатрических гипогликемий. Данный механизм является основным в развитии позднего демпинг-синдрома, который является наиболее частым частным случаем постбариатрической

гипогликемии и встречается примерно у 10–15% пациентов после шунтирования желудка [12]. Гомеостаз глюкозы регулируется секрецией инкретиновых гормонов, таких как ГПП-1 и ГИП, секретируемые L- и K-клетками тонкого и толстого кишечника соответственно [5]. Как известно, ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) внутриклеточных транспортеров глюкозы — глюкокиназы и транспортера глюкозы 2 типа (GLUT2), обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы; стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывает положительное влияние на β -клетки, подавляя их апоптоз, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровождается увеличением массы β -клеток; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на α -клетки поджелудочной железы, так и за счет увеличения синтеза соматостатина, что приводит к снижению выделения глюкозы из печени [28, 29]. Влияние ГИП на островковый аппарат поджелудочной железы и другие органы исследовано в меньшей степени. Основными функциями ГИП, направленными на поджелудочную железу, являются стимуляция биосинтеза и глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферация β -клеток и повышение их резистентности к апоптозу [28, 29].

У пациентов после шунтирующих бариатрических операций из-за ускоренного прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту к дистальному отделу тонкой кишки существенно повышается секреция ГПП-1 L-клетками кишечника и, соответственно, инсулина [30].

В своем исследовании Salehi M. и Shah M. с коллегами доказали патологическую роль ГПП-1 в развитии гипогликемии после шунтирующих операций на желудке, ими было продемонстрировано, что применение антагониста рецепторов ГПП-1 (эксендина-(9–39)) устраняет постбариатрическую постпрандиальную гипогликемию даже спустя несколько лет после операции. У пациентов после ГШ был отмечен более низкий уровень глюкозы натощак, а после приема пищи из-за быстрого опорожнения желудка — чрезмерное повышение гликемии в сочетании с высокой концентрацией инсулина и ГПП-1 с последующим быстрым снижением уровня глюкозы [31, 32].

Снижение клиренса инсулина.

Концентрация инсулина в крови определяется балансом между его секрецией и клиренсом, в основном печенью. В последнее время все больше данных об увеличении клиренса инсулина после бариатрических операций. В своем исследовании Ankit Shah совместно с коллегами продемонстрировали существенное повышение клиренса инсулина через 1 год после хирургической потери веса, независимо от типа хирургической процедуры, кроме того, при 10% потере веса ГШ больше повышало клиренс инсулина, нежели бандажирование [33].

Другие же исследования показали, что клиренс инсулина после бариатрических операций снижается. В исследовании Salehi M. у пациентов с развитием гипогликемии после ГШ клиренс инсулина после еды снизился на 30% по сравнению с пациентами без гликопенических

симптомов, еще больше усиливая постпрандиальную гиперинсулинемию [34]. Таким образом, противоречивые данные требуют проведения дальнейших исследований в этой области.

Изменение циркуляции желчных кислот.

В последнее время желчные кислоты все чаще рассматривают с позиции регуляторов энергетического обмена, в том числе метаболизма инсулина и секреции инкретинов. Один из предполагаемых механизмов опосредован влиянием желчных кислот на рецептор TGR5 (активация TGR5-D2 пути). В своем исследовании Patti M.E. совместно с коллегами продемонстрировали, что общая концентрация желчных кислот в сыворотке крови у лиц через 2–4 года после ГШ более чем в 2 раза выше, чем у пациентов с избыточным весом или морбидным ожирением, не подвергшихся хирургическому лечению. Уровни желчных кислот имели прямую корреляцию с адипонектином в плазме, обратную корреляционную связь с концентрацией глюкозы натощак, через 2 ч после смешанной пищи [35].

Снижение массы жировой ткани.

Снижение уровня лептина тормозит воздействие инсулина на глюконеогенез в печени, подавляет транспорт глюкозы путем аутокринной регуляции, восстанавливает секрецию адипонектина (снижает инсулинорезистентность) [25].

Инсулиннезависимые механизмы

Нарушение секреции глюкагона в ответ на гипогликемию.

Высвобождение глюкагона в ответ на снижение гликемии в пределах нормального физиологического диапазона стимулирует выработку глюкозы в печени. Однако частые эпизоды гипогликемии могут привести к нарушению контррегуляторных механизмов вследствие снижения чувствительности к снижению глюкозы в сыворотке крови. Было показано, что ответная секреция глюкагона в ответ на гипогликемию на фоне введения инсулина снижена у пациентов после ГШ в сравнении с контрольной группой [36].

Следует заметить, что влияния ГИП и ГПП-1 на секрецию глюкагона противоположны: ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на α -клетки поджелудочной железы, так и опосредованно за счет увеличения синтеза инсулина и соматостатина [28]. Это важно, поскольку при сахарном диабете 2 типа секреция глюкагона увеличена, а супрессивное влияние гипергликемии на его секрецию ослаблено. Данные о влиянии ГИП на секрецию глюкагона неоднозначны: ряд авторов свидетельствуют о его стимулирующем действии на секрецию глюкагона [28, 37], другие — об отсутствии такого эффекта [38].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Американская диабетическая ассоциация (ADA) определила, что гипогликемией для больных сахарным диабетом считается снижение уровня глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л

Таблица 2. Классификация гипогликемий

Глюкоза сыворотки крови		Характеристика
1-й уровень	$\leq 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл), но $\geq 3,0$ ммоль/л (54 мг/дл)	Требуется приема быстроусвояемых углеводов
2-й уровень	$< 3,0$ ммоль/л (54 мг/дл)	Возникают нейрогликопенические симптомы; требуется немедленного купирования гипогликемии
3-й уровень	Состояние, характеризующееся изменением психического/физического функционирования, требующее помощи другого человека для устранения гипогликемии	

(≤ 70 мг/дл). Существует 3 уровня снижения гликемии [39] (табл. 2).

У пациентов без сахарного диабета гипогликемия в настоящее время определяется как снижение уровня глюкозы менее 54 мг/дл (менее 3,0 ммоль/л) [40, 41]. Основными диагностическими критериями гипогликемического синдрома является триада Уиппла: клинические проявления гликопении, низкая концентрация глюкозы и купирование симптомов после введения глюкозы. Симптомы гипогликемии можно разделить на вегетативные (сердцебиение, головокружение, потливость, беспокойство, тремор, голод) и нейрогликопенические (потеря, спутанность сознания, помутнение зрения, снижение концентрации, судороги). Вегетативные симптомы обычно возникают, когда уровень глюкозы ниже 3,3 ммоль/л, а нейрогликопенические — ниже 2,8 ммоль/л, в том числе у пациентов без сахарного диабета [42].

Что касается постбариатрических гипогликемий, то они носят постпрандиальный гиперинсулинемический характер. В настоящий момент не существует четких критериев диагностики постбариатрических гипогликемий. Первично необходимо собрать подробный анамнез, расспросить пациента об эпизодах гипогликемии (частота, наличие нейрогликопении, связь с приемом пищи и определенными продуктами питания, длительностью голодания, временем суток) для выявления закономерностей [6]. Постбариатрические гипогликемии, как правило, возникают спустя 1 год после операции. Характерным является появление симптомов гликопении через 1–3 ч после приема пищи с высоким содержанием углеводов и отсутствие такой реакции после приема пищи с низким содержанием углеводов [15]. Симптомы гипогликемии, возникающие в раннем послеоперационном периоде, в состоянии голодания или более чем через 4 ч после приема пищи не связаны с бариатрической операцией, в этом случае необходимо проводить диагностический поиск в отношении других причин.

Если же описанные пациентом клинические симптомы позволяют заподозрить постбариатрическую гипогликемию, необходимо выяснить, вызваны ли они гипогликемией и уменьшаются ли после приема углеводов (триада Уиппла). Наиболее достоверным анализом является выявление лабораторно-подтвержденного снижения уровня глюкозы венозной плазмы во время спонтан-

ного эпизода гипогликемии, однако это не всегда удается на практике.

Существует несколько провокационных тестов для диагностики гипогликемии: с пероральным приемом глюкозы, жидкой и твердой смешанной пищи, однако ни один из них не является золотым стандартом. Недостатком ПГТТ является то, что уровень глюкозы в течение первых 180 мин у здоровых людей может быть менее 3,9 ммоль/л в отсутствие гликопенических симптомов, к тому же данный тест плохо переносится пациентами, подвергшимися хирургическому вмешательству на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, так как гиперосмолярная жидкость может вызвать тяжелый демпинг-синдром. Чаще всего в исследованиях использовали модифицированный глюкозотолерантный тест с 20–100 г глюкозы [43]. Альтернативой является тест со смешанной пищей, содержащей белки, углеводы и жиры, однако нет стандартов состава пищи, а также референсных интервалов, на которые можно ориентироваться при диагностике постбариатрических гипогликемий [5].

Независимо от подхода, использование провокационных тестов создает риск гипогликемии, требующей посторонней помощи, поэтому они должны проводиться в стационарных условиях под присмотром медицинского персонала. К тому же провокационные тесты представляют собой искусственные сценарии, во время которых может развиваться реактивная гипогликемия у постбариатрических пациентов в отсутствие клинической симптоматики в повседневной жизни, что приводит к гипердиагностике.

В последнее время все чаще стали применяться системы мониторинга глюкозы: флеш-мониторинг (FreeStyle Libre, Abbott Diabetes Care, Maidenhead, UK) и непрерывное мониторирование гликемии (Medtronic Minimed iPro, Medtronic, Northridge, CA). У пациентов после бариатрических операций эпизоды гипогликемии могут остаться незамеченными, если измерение гликемии не проведено в нужное время. Характерными являются ранние гипергликемические пики после приема пищи, за которыми следует быстрое падение гликемии, не всегда сопровождающееся клинической картиной, поэтому оправданным является применение непрерывного суточного мониторирования гликемии [42].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика постбариатрической постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии (адаптировано из [51])

	Поздний демпинг-синдром	Синдром неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии	Инсулинома
Постпрандиальная гипогликемия	+	+	+
Гипогликемия натощак	-	-	+
Инсулин в сыворотке крови натощак	N	N	↑
С-пептид в сыворотке крови натощак	N	N	↑
Инсулин, С-пептид, проинсулин сыворотки крови во время эпизода гипогликемии	↑	↑	↑
Тест с 72-часовым голоданием	-	-	+
Тест с артериальной стимуляцией кальцием	Отрицательный или диффузная секреция инсулина	Диффузная гиперсекреция инсулина	Локализованная гиперсекреция инсулина
Визуализация поджелудочной железы с помощью методов инструментальной диагностики	Не визуализируется	Не визуализируется	Опухоль поджелудочной железы
Терапия	Диета, медикаментозное и хирургическое лечение		Хирургическое лечение

В своем исследовании Halperin F. совместно с коллегами поделились опытом применения непрерывного мониторингирования гликемии в течение 3 сут для диагностики гипогликемии у пациентов после операции с формированием обходного желудочного анастомоза. У 9 из 10 (90%) пациентов, которые описывали симптомы гипогликемии, зафиксировано снижение гликемии менее 3,9 ммоль/л по данным непрерывного мониторингирования гликемии, тогда как в ходе теста со смешанной пищей гипогликемия выявлена только у 3 пациентов (30%). У 3 из 6 (50%) бессимптомных пациентов зафиксирована гипогликемия в ходе суточного мониторингирования, а в ходе теста со смешанной пищей — у 3 из 5 (60%) (у 1 пациента не удалось осуществить венозный доступ) [44]. В последнее время разработчики систем непрерывного мониторингирования глюкозы работают над повышением точности измерений, современные датчики имеют погрешность $\pm 10\%$, что привело к уменьшению потребности в частой калибровке.

Lobato C.B. с коллегами использовали систему флеш-мониторинга гликемии у пациентов после операций по снижению веса. Все пациенты были разделены на две группы: $<1\%$ времени в диапазоне <3 ммоль/л; $\geq 1\%$ в диапазоне гликемии <3 ммоль/л. В ходе исследования был разработан индекс риска развития гипогликемии, который во второй группе был выше, чем в первой. Также флеш-мониторинг позволил найти различия между симптомами гипогликемии и другой вегетативной симптоматикой, причиной которых было не снижение гликемии [45].

Таким образом, основные критерии диагностики постбариатрической гипогликемии включают [6, 46]:

1. исключение других причин гипогликемии;
2. бариатрическая операция в анамнезе не менее чем за 6–12 мес до появления клинических проявлений гипогликемии;
3. постпрандиальная гипогликемия через 1–2 ч после еды с симптомами нейрогликопении;
4. лабораторно-подтвержденная гипогликемия (снижение глюкозы в венозной плазме менее 3,9 ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом и менее 3 ммоль/л без нарушений углеводного обмена);
5. купирование симптомов после введения глюкозы;
6. отсутствие гипогликемии после длительного голодания не менее 12 ч.

Среди частных случаев постпрандиальной гипогликемии описаны поздний демпинг-синдром, синдром неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии, в том числе и незидиобластоз, реже всего инсулинома [47]. При всех этих состояниях наблюдается гиперинсулинемическая гипогликемия, дифференциальная диагностика этих состояний и их сочетаний — непростая задача (табл. 3).

Демпинг-синдром, типичное осложнение ГШ [48, 49], реже продольной резекции желудка [50], можно разделить на ранний и поздний в зависимости от времени появления симптомов после еды. Ранний демпинг-синдром манифестирует вскоре после бариатрической операции, развивается примерно через 30–60 мин после еды, объясняется быстрым опорожнением гиперосмолярного содержимого желудка в тонкую кишку, что приводит

к перемещению жидкости из внутрисосудистого русла в просвет кишечника. В результате растяжения кишечника и гиповолемии возникают желудочно-кишечные (боль в животе, вздутие, тошнота, диарея) и вазомоторные (усталость, тахикардия, потливость, гипотония, обмороки) симптомы, не сопровождающиеся гипогликемией. Поздний демпинг-синдром манифестирует, как правило, спустя годы после бариатрической операции, развивается через 1–3 ч после еды, связан с развитием реактивной гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л) и, возможно, опосредован гиперфункцией β -клеток и изменениями в секреции гастроинтестинальных пептидов (в первую очередь ГПП-1) и инсулина [43, 51]. Для оценки демпинг-синдрома разработаны специальные оценочные опросники (the Sigstad's score and the Arts dumping questionnaire), которые позволяют определять тяжесть и частоту симптомов, ответ на терапию [43].

Частота встречаемости неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии — менее 5% случаев. Причиной постбариатрической постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии может быть незидиобластоз, характеризующийся гипертрофией β -клеток поджелудочной железы, гиперплазией и дисплазией островковых клеток, трансформацией протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки [51]. Первоначально считалось, что это врожденное заболевание младенцев, однако в настоящее время этот термин приобрел более широкое значение и стал применим ко взрослым. Основным методом диагностики незидиобластоза является гистологическое исследование.

Другой редкой, но возможной причиной гипогликемии у пациентов после бариатрической операции является инсулинома. Для нее характерно снижение гликемии преимущественно натощак, на фоне длительных перерывов в приеме пищи, после интенсивных физических нагрузок, с повышением уровня инсулина и С-пептида натощак, положительной пробой с 72-часовым голоданием [52]. Методы лучевой диагностики применяются при подозрении на инсулиному, при отсутствии визуализации возможно применение ангиографии и венографии, а также раздельной артериальной стимуляции кальцием с печеночным венозным забором.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение постбариатрических гиперинсулинемических гипогликемий является трудной задачей, основные подходы к терапии включают диетотерапию, фармакотерапию и хирургическое лечение при неэффективности других методов.

Консервативные методы лечения

Немедикаментозные.

Основные диетические рекомендации для пациентов с постбариатрическими гипогликемиями подразумевают ограничение углеводов в основные (менее 30 г) и дополнительные (менее 15 г) приемы пищи [53], а пациентам с поздним демпинг-синдромом — рекомендации отложить прием жидкости как минимум на 30 мин после еды [43]. В исследованиях было продемонстрировано, что еда с высоким содержанием углеводов и низким

содержанием белка приводит к выраженной гиперинсулинемии и последующей гипогликемии. Ограничение в рационе до 30 г твердых или 28 г жидких углеводов с низким гликемическим индексом предотвращало развитие гипогликемии у пациентов после бариатрических операций [54].

Употребление продуктов с низким гликемическим индексом не сопровождается столь выраженным и быстрым постпрандиальным подъемом глюкозы крови и, следовательно, снижает вероятность постпрандиальной гипогликемии.

Рекомендуется потребление смешанной пищи, состоящей из белков (не менее 0,9 г на кг массы тела) и полезных жиров (орехи, авокадо, оливки, большинство растительных масел, рыбий жир), поскольку они являются источником калорий и не вызывают секрецию инсулина.

Перерывы между приемами пищи должны составлять не более 3–4 ч, для этого можно делать перекусы. Напитки следует принимать не менее чем через полчаса после еды, поскольку считается, что одновременный прием пищи и жидкости приводит к еще более быстрой эвакуации пищи в кишечник.

Пациентам рекомендуется исключить потребление алкоголя и кофеина. Метаболизация алкоголя сопровождается снижением синтеза глюкозы печенью, что увеличивает риск гипогликемии.

Диетотерапия эффективна в подавляющем большинстве случаев [54]. При неэффективности диетотерапии могут применяться препараты, действующие на различные звенья патогенеза.

Медикаментозные.

Первым препаратом, который использовали в лечении постбариатрической гипогликемии, являлась акарбоза, которая замедляет и снижает всасывание глюкозы за счет ингибирования кишечной α -глюкозидазы, которая расщепляет углеводы до моносахаридов, что снижает постпрандиальные скачки гликемии. Акарбоза может использоваться для лечения симптомов синдрома позднего демпинга [43]. Однако высокая частота нежелательных явлений (метеоризм, мальабсорбция) ограничивает применение акарбозы у постбариатрических пациентов [20]. Диазоксид активирует АТФ-чувствительные калиевые каналы, ингибирует индуцированную кальцием секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Препарат использовался в лечении выраженной гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных, инсулиномы и синдрома неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии. В одном из исследований, опубликованном в 2006 г., диазоксид снижал количество и тяжесть гипогликемических событий у 3 из 6 пациентов [55].

Глюкагон используется для лечения тяжелой гипогликемии с развитием нейрогликопенических симптомов, вводится он подкожно, основной механизм действия — стимулирует высвобождение глюкозы из печени.

Также используются аналоги соматостатина, которые снижают секрецию инсулина и ГПП-1 за счет связывания с рецепторами соматостатина 2 и 5 подтипов. Данные препараты являются предпочтительным вариантом лечения для пациентов с установленным демпинг-синдромом, которые не реагируют на первоначальное изменение диеты с лечением акарбозой или без него. По результатам

глюкозотолерантного теста были получены доказательства эффективности октреотида и пасиреотида в отношении лечения позднего демпинг-синдрома [43]. Для лечения гипогликемии обычно вводят октреотид в дозе 25–50 мкг подкожно перед едой, и, если он эффективен и хорошо переносится, можно использовать препараты длительного действия, которые вводятся внутримышечно.

Еще одной группой препаратов, которая показала свою эффективность в отношении лечения гиперинсулинемической гипогликемии, являются блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и верапамил), они блокируют секрецию инсулина за счет ингибирования потенциал-управляемых кальциевых каналов β -клеток поджелудочной железы. Описано несколько клинических случаев успешного применения препаратов у пациентов с гипогликемиями после бариатрических вмешательств [56, 57].

Ряд препаратов, которые потенциально могут использоваться для лечения постбариатрических гипогликемий, находится на различных этапах разработки или клинических исследований. Одним из таких препаратов является эксендин (9-39), созданный для лечения врожденного гиперинсулинизма, который является обратным агонистом рецептора ГПП-1. Препарат ингибирует высвобождение инсулина, индуцированное ГПП, и тем самым приводит к повышению пика гликемии после приема пищи [58]. Учитывая тот факт, что одним из механизмов развития постбариатрической гипогликемии является гиперсекреция инкретинов, применение препарата вполне оправдано. В своем исследовании Craig C.M. изучал эффект эксендина (9-39) среди пациентов после бариатрических операций в сравнении с плацебо. Инфузия препарата увеличивала время достижения пика гликемии, снижала величину и скорость падения уровня глюкозы во время теста с пероральным приемом глюкозы, а также повышала постпрандиальный надир глюкозы более чем на 70% в сравнении с контрольной группой. В итоге развитие гипогликемии было предотвращено у исследуемой группы пациентов, а также была снижена частота вегетативных и нейрогликопенических симптомов [59]. Еще одним вариантом медикаментозного лечения является блокирование рецепторов инсулина человеческими моноклональными антителами XOMA 358 [60]. Также разработан новый препарат для лечения наиболее тяжелой формы врожденного гиперинсулинизма, обусловленного мутацией и потерей АТФ-чувствительных калиевых каналов (K-АТФ), — моноклональные антитела к аллостерическому рецептору инсулина XMetD. В исследованиях было показано, что у здоровых добровольцев однократная доза XMetD приводила к значительному повышению концентрации глюкозы в плазме после приема пищи и ослаблению снижения уровня глюкозы после введения экзогенного инсулина [61, 62]. У мышей с дефектом АТФ-чувствительных калиевых каналов и гипогликемией натошак применение XMetD значительно повышало уровень глюкозы в плазме натошак за счет прямого воздействия на чувствительность к инсулину [63]. Исследования в отношении эффективности данного препарата для лечения постбариатрических гипогликемий не проводились.

Хирургические методы лечения

Применяются крайне редко, в случае неэффективности других методов лечения, поэтому в настоящий

момент описаны единичные случаи использования хирургических техник для лечения постбариатрических гипогликемий. Одним из таких методов является проведение гастростомической трубки (G-трубки) в остаточный желудок (обходная часть), что позволяет жидким питательным веществам проходить через двенадцатиперстную и проксимальный отдел тощей кишки, это приводит к физиологическому продвижению пищи, тем самым ведет к плавному повышению гликемии и секреции инкретинов [64]. Одной из причин развития гипогликемии после формирования обходного анастомоза желудка является быстрое опорожнение и поступление пищи в тонкий кишечник, в связи с чем были предприняты попытки хирургического сужения выходного отверстия с помощью силиконового кольца или бандажа. После лечения отмечалось частичное/временное улучшение, однако в дальнейшем у пациентов часто развивался рефлюкс-эзофагит, наблюдались симптомы диспепсии. Частичная резекция поджелудочной железы в настоящее время не применяется в связи с высоким риском послеоперационных осложнений, а также частыми рецидивами после операции [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С ростом числа бариатрических операций как одного из наиболее эффективных методов лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа все большую значимость приобретает мониторинг отдаленных осложнений, в частности развития гипогликемий. Частые эпизоды гипогликемии могут влиять на когнитивные способности, качество жизни, а тяжелая гипогликемия — привести к жизнеугрожающим ситуациям. На настоящий момент неизвестна частота встречаемости данного осложнения из-за отсутствия скрининга, четкого понимания механизмов развития, неосведомленности врачей и пациента о данном состоянии, бессимптомном течении у некоторых пациентов. В заключение можно сделать вывод о необходимости ведения пациентов после бариатрических операций в отдаленной перспективе, обследования на наличие бессимптомных гипогликемий, разработки алгоритмов диагностики, эффективных стратегий лечения и профилактики развития данного осложнения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик», регистрационный номер АААА-А20-120011790162-0.

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

Участие авторов. Ким Е.И. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи, создание иллюстраций; Ершова Е.В. — редактирование текста статьи, внесение правок; Мазурина Н.В., Комшилова К.А. — финальное редактирование текста 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

- Available at: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-\(age-standardized-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-(age-standardized-estimate)-(-))
- Appollinaro J, Bacaltchuk J, Sichieri R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60:1109-16. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1109>
- Celio AC, Pories WJ. A History of Bariatric Surgery: The Maturation of a Medical Discipline. *Surg Clin North Am*. 2016;96(4):655-667. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.03.001>
- Brix JM, Kopp HP, Höllerl F, et al. Frequency of Hypoglycaemia after Different Bariatric Surgical Procedures. *Obes Facts*. 2019;12(4):397-406. doi: <https://doi.org/10.1159/000493735>
- Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4678-4685. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0918>
- Salehi M, Vella A, McLaughlin, et al. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2815-2826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00528>
- Heber D, Greenway F, Kaplan L, et al. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4823-43. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2128>
- Fried M, Yumuk V, Oppert J, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders — European Chapter (IFSO — EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1079-8>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
- Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 50-55. doi: [10.26442/20751753.2019.4.190336](https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190336)
- Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353(3):249-254. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043690>
- Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia postgastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48:2236-2240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1933-x>
- Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in postgastric bypass hypoglycemia: primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4563-4565. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2260>
- Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(4):492-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.05.005>
- Roslin M, Damani T, Oren J, et al. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc*. 2011;25(6):1926-1932. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1489-9>
- Bernard B, Kline GA, Service FJ. Hypoglycaemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:77. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-77>
- Abrahamsson N, Edén Engström B, Sundbom M, et al. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):91-100. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0821>
- Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-2311. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1798-5>
- Frankhouser SY, Ahmad AN, Perilli GA, et al. Post-gastric-bypass hypoglycemia successfully treated with alpha-glucosidase inhibitor therapy. *Endocr Pract*. 2013;19(3):511-514. doi: <https://doi.org/10.4158/EP12281.RA>
- Sarwar H, Chapman WH 3rd, Pender JR, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg*. 2014;24(7):1120-1124. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1260-8>
- Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, et al. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):156. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1269-4>
- Zilberstein B, Santo MA, Carvalho MH. Critical analysis of surgical treatment techniques of morbid obesity. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(3):e1450. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1450>
- Komatsu M, Takei M, Ishii H, et al. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):511-516. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12094>
- Röder PV, Wu B, Liu Y, et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e219. doi: <https://doi.org/10.1038/emm.2016.6>
- Patti ME, Goldfine AB, Hu J, et al. Heterogeneity of proliferative markers in pancreatic β -cells of patients with severe hypoglycemia following Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Diabetol*. 2017;54(8):737-747. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1001-2>
- Meier JJ, Butler AE, Galasso R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1554-1559. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-0392>
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, et al. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept*. 2003;114(2-3):115-121. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(03\)00111-3](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(03)00111-3)
- Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;10:2046-2052. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21186>
- Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;146(3):669-680. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.044>
- Shah M, Law JH, Micheletto F, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes*. 2014;63(2):483-493. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0954>
- Shah A, Holter MM, Rimawi F, et al. Insulin Clearance After Oral and Intravenous Glucose Following Gastric Bypass and Gastric Bypass Weight Loss. *Diabetes Care*. 2019;42(2):311-317. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1036>
- Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2008-2017. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2686>
- Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1671-1677. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.102>
- Abrahamsson N, Borjesson JL, Sundbom M, et al. Gastric bypass reduces symptoms and hormonal responses in hypoglycemia. *Diabetes*. 2016;9:2667-2675. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0341>

37. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*. 2003;46(6):798-801. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1103-y>
38. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(2):E199-206. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00545.2003>
39. Meehan S, Beck CR, Mair-Jenkins J, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):S73-S84. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
40. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
41. Heller SR. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-157. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2215>
42. Rodríguez Flores M, Cruz Soto RC, Vázquez Velázquez V, et al. Continuous glucose monitoring in the management of patients after gastric bypass. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0155>
43. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;6:448-466. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0357-5>
44. Halperin F, Patti ME, Skow M, et al. Continuous Glucose Monitoring for Evaluation of Glycemic Excursions after Gastric Bypass. *J Obes*. 2011;2011:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/869536>
45. Lobato CB, Pereira SS, Guimarães M, et al. Use of flash glucose monitoring for post-bariatric hypoglycaemia diagnosis and management. *Sci Rep*. 2020;10(1):11061. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68029-8>
46. Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, et al. ASMBS Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(3):371-378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.12.005>
47. Nadelson J, Epstein A. A Rare Case of Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome. *Case Rep Gastrointest Med*. 2012;2012:1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/164305>
48. Laurenus A, Olbers T, Näslund I, et al. Dumping syndrome following gastric bypass: validation of the dumping symptom rating scale. *Obes Surg*. 2013;23(6):740-755. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0856-0>
49. Banerjee A, Ding Y, Mikami DJ, et al. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(5):1573-1578. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2629-1>
50. Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E, et al. Dumping Symptoms and Incidence of Hypoglycaemia After Provocation Test at 6 and 12 Months After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2012;22(10):1600-1606. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0711-3>
51. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, et al. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.07.003>
52. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, et al. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):120-123. doi: <https://doi.org/10.1381/096089204772787419>
53. Suhl E, Anderson-Haynes SE, Mulla C, et al. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):888-896. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.01.025>
54. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, et al. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24(11):1850-1855. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1319-6>
55. Vilarrasa N, Goday A, Rubio MA, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and Management Experience from a Spanish Multicenter Registry. *Obes Facts*. 2016;9(1):41-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000442764>
56. Ames A, Lago-Hernandez CA, Grunvald E. Hypoglycemia After Gastric Bypass Successfully Treated With Calcium Channel Blockers: Two Case Reports. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1417-1422. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00097>
57. Mordes JP, Alonso LC. Evaluation, Medical Therapy, and Course of Adult Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Case Series. *Endocr Pract*. 2015;21(3):237-46. doi: [10.4158/EP14118](https://doi.org/10.4158/EP14118)
58. Ng CM, Tang F, Seeholzer SH, et al. Population pharmacokinetics of exendin-(9-39) and clinical dose selection in patients with congenital hyperinsulinism. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):520-532. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13463>
59. Craig CM, Liu LF, Deacon CF, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2017;60(3):531-540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4179-x>
60. Johnson KW, Neale AC, Gordon A, et al. Activity of Xoma 358, an Inhibitor of Insulin Action Following Short-Term Administration to Congenital Hyperinsulinism Patients. *Endocrine Rev June*. 2017;38(3).
61. Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, et al. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs*. 2014;6:262-272. doi: <https://doi.org/10.4161/mabs.26871>
62. Johnson KW, Neale A, Gordon A, et al. Attenuation of insulin action by an allosteric insulin receptor antibody in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3021-3028. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00822>
63. Patel P, Charles L, Corbin J, et al. A unique allosteric insulin receptor monoclonal antibody that prevents hypoglycemia in the SUR-1/- mouse model of KATP hyperinsulinism. *MAbs*. 2018;10(5):796-802. doi: <https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1457599>
64. Craig CM, Lamendola C, Holst JJ, et al. The Use of Gastrostomy Tube for the Long-Term Remission of Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Case Report. *AACE Clin Case Reports*. 2015;1(2):e84-e87. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14218.CR>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ким Екатерина Игоревна**, клинический ординатор [Ekaterina I. Kim, resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Nazurina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; Researcher ID: S-2312-2016; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ким Е.И., Ершова Е.В., Мазурина Н.В., Комшилова К.А. Постбариатрические гипогликемии: взгляд эндокринолога // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 471-483. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12785>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kim EI, Ershova EV, Mazurina NV. A view at postbariatric hypoglycemia by endocrinologist. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):471-483. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12785>

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА В ДЕТСТВЕ



© М.Г. Павлова^{1*}, Т.Ю. Целовальникова¹, А.Е. Юдина¹, О.О. Голоунина¹, А.В. Зилов¹, Н.А. Мазеркина², О.Г. Желудкова³, В.В. Фадеев¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

³Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

Благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики и стандартизированных протоколов лечения число пациентов, перенесших в детстве онкологическое заболевание и успешно преодолевших барьер пятилетней выживаемости, увеличивается с каждым годом. Противоопухолевая терапия неизбежно сопровождается развитием тяжелых отдаленных последствий, в том числе со стороны эндокринной системы, среди которых недостаточность гормона роста встречается чаще других. Низкий конечный рост затрудняет психологическую и социальную адаптацию пациентов, снижает качество их жизни. Влияние заместительной терапии препаратами гормона роста на физиологические процессы и состояние здоровья в целом вызывает большой интерес исследователей. В ряде работ продемонстрировано потенцирующее воздействие гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 на рост и пролиферацию клеток. В этой связи вопрос об увеличении риска рецидива заболевания или развития вторичных опухолей у пациентов, перенесших онкологическое заболевание, вызывает много споров и является предметом непрерывного изучения. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся в литературе данные о патогенезе и распространенности дефицита гормона роста, развивающегося после химиолучевой терапии злокачественных новообразований в детстве, в частности после лечения опухолей головного мозга и острого лимфобластного лейкоза. Обсуждаются имеющиеся проблемы диагностики дефицита гормона роста, безопасность заместительной терапии дефицита гормона роста у детей и взрослых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормон роста; дефицит гормона роста; лучевая терапия; заместительная терапия дефицита гормона роста; злокачественные новообразования; опухоли головного мозга; острый лимфобластный лейкоз.

GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILDHOOD BRAIN TUMORS AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA SURVIVORS

© Maria G. Pavlova^{1*}, Tatiana Y. Tselovalnikova¹, Alla E. Yudina¹, Olga O. Golounina¹, Alexey V. Zilov¹, Nadezhda A. Mazerkina², Olga G. Zheludkova³, Valentin V. Fadeev¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²N.N. Burdenko national medical research center of neurosurgery, Moscow, Russia

³Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Moscow, Russia

Thanks to modern treatment protocols, childhood cancer survivors (CCS) are a very fast-growing population nowadays. Cancer therapy inevitably leads to different late adverse effects, where endocrine disorders are highly prevalent, including growth hormone deficiency (GHD) which is the most common endocrine outcome after cancer treatment in childhood and contributes to impaired growth. Short stature is a big issue, which leads to problems in psychological and social adaptation of patients and reduces their quality of life. Impact of GH treatment on various physiological processes and global outcome of CCS is of great interest. Several studies have demonstrated an influence of GH and IGF-1 on the development/tumour growth, cell proliferation. In this regard, the issue of increasing the risk of cancer recurrence and/or the development of secondary neoplasms in CCS, causes a lot of controversy and is the subject of continuous evaluation. In this review, we went through the available data on the prevalence and pathogenesis of GHD following chemo- and radiotherapy, in particular after treatment of brain tumors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood. In addition, here we discuss the existing problems in the diagnosis of GHD, the safety of GH replacement therapy, as well as the treatment algorithm of the GHD in adults.

KEYWORDS: growth hormone; growth hormone deficiency; cancer; radiation therapy; growth hormone replacement therapy; malignant neoplasms; brain tumors; acute lymphoblastic leukaemia.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире наблюдается неуклонный рост злокачественных новообразований (ЗНО) у детей и подростков [1]. Внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и стандартизированных протоколов лечения способствовало значительному снижению смертности и увеличению выживаемости лиц с онкологическими заболеваниями. В 2019 г. в Российской Федерации от ЗНО умерли 842 ребенка в возрасте 0–17 лет (2,82 случая на 100 000 детского населения), что существенно ниже 1994 г. — 1888 детей (5,9 случая на 100 000) [2]. По данным American Cancer Society, 5-летняя выживаемость при всех видах злокачественных опухолей, диагностированных у детей и подростков (в возрасте 0–19 лет) в США, с 2010 по 2016 гг. выросла до 85% по сравнению с 63% среди тех, кому диагноз был поставлен в середине 1970-х гг. [1].

В структуре ЗНО у детей первое место занимают гемобласты, удельный вес которых в 2017 г. составил 50%, далее — опухоли головного мозга (ОГМ) и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) (19%), нейробластомы, опухоли почек, костей и мягких тканей [3]. Следует отметить, что опухоли ЦНС занимают лидирующую позицию среди всех солидных опухолей детского возраста.

Лечение онкологических заболеваний у детей предусматривает комплексный подход, включающий хирургическое удаление опухоли (для солидных опухолей), полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ), в частности краниальное (КО) или краниоспинальное облучение (КСО). Однако данные протоколы, наряду с увеличением выживаемости, неизбежно приводят к развитию различных отдаленных последствий, в том числе и со стороны эндокринной системы. Наиболее частым эндокринным нарушением является недостаточность гормона роста (ГР), относительный риск (ОР) развития которой у пациентов, перенесших лечение ОГМ в детстве, выше в 277,8 раза по сравнению со здоровой популяцией [4]. Дефицит ГР (ДГР) приводит к низкому конечному росту, что существенно затрудняет психологическую и социальную адаптацию пациентов и снижает качество их жизни. Необходимо отметить, что не только ДГР, но и некомпенсированный гипотиреоз, преждевременное половое развитие вносят существенный вклад в замедление ростовых процессов у лиц, перенесших противоопухолевое лечение. Кроме того, повреждение ростовых зон позвоночника в результате КСО в сочетании с ПХТ, прием супрафизиологических доз глюкокортикоидов, недостаточное питание и мальабсорбция во время проведения химиолучевого лечения также влекут за собой нарушение ростовых процессов и отставание в росте.

В настоящем обзоре подробно представлены потенциальные механизмы развития радиоиндуцированного ДГР, основные причины и факторы риска нарушений роста, а также положительные и отрицательные стороны заместительной терапии ДГР и ее безопасность у лиц, перенесших в детстве химиолучевое лечение ЗНО, в частности ОГМ и острого лимфобластного лейкоза.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПАТОГЕНЕЗ РАДИОИНДУЦИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ В ДЕТСТВЕ

КСО, широко применяемое в лечении ОГМ и острого лимфобластного лейкоза, или ЛТ всего тела в процессе подготовки к трансплантации костного мозга неизбежно приводят к гипоталамо-гипофизарной дисфункции (гипопитуитаризму) и множественным клиническим проявлениям дефицита гипофизарных гормонов. Выраженность гормонального дефицита и степень тяжести во многом зависят от суммарной дозы и области облучения, возраста пациента на момент лечения [5]. Известно, что клетки гипофиза обладают различной радиочувствительностью. Так, соматотрофы наиболее восприимчивы к воздействию ЛТ, чуть менее чувствительны клетки, секретирующие лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, в то время как кортикотрофы и тиреотрофы наиболее устойчивы к влиянию облучения. В исследованиях *in vitro* ЛТ в дозе 3 Гр снижает секрецию ГР и пролактина, в то время как продукция тиреотропного гормона (ТТГ) остается неизменной даже в случае воздействия ЛТ в дозах более 10 Гр [5].

В свою очередь, КО, применяемое при лечении злокачественных опухолей головного мозга и вовлекающее гипоталамо-гипофизарную область, также сопровождается развитием недостаточности ГР [4]. S. Uday и соавт. [6] диагностировали ДГР у 97% пациентов после лечения медуллобластом, развившийся у подавляющего большинства детей в течение первых 2 лет с момента окончания лечения (1,7 года (0,7–15 лет)). По разным данным, при воздействии дозы 30–50 Гр частота развития недостаточности ГР может достигать 50–100%. Однако снижение секреции ГР может наблюдаться и при воздействии более низких доз ЛТ, например, при КО, применяемом при остром лимфобластном лейкозе для профилактики нейрорлейкоза. M. Miroulaei и соавт. [7] оценили распространенность эндокринных последствий КО при остром лимфобластном лейкозе у детей. В исследование были включены 27 детей с острым лимфобластным лейкозом, получивших КО в дозе 18–24 Гр. Оценка уровня гормонов проводилась до проведения ЛТ, через 6 мес после ее завершения и для отдельных показателей ежегодно. По результатам исследования, ДГР, диагностированный при помощи теста с клонидином, был выявлен у 44% пациентов, из них у половины данная патология развилась менее чем через 1 год после ЛТ. Только у 2 пациентов наблюдалось увеличение уровня ТТГ более 5 мМЕд/мл. В течение 9-летнего периода наблюдения не было зарегистрировано нарушений в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники: уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола оставались в пределах референсного диапазона. Уровень половых гормонов также был в пределах нормы. У 18,5% пациентов, включенных в исследование, было выявлено ожирение.

ЛТ негативно влияет на ростовые пластины позвоночника, вызывая их деструкцию, что приводит к нарушению процессов спинального роста и, как следствие, к низкому конечному росту. По данным литературы, в течение первых лет после ЛТ у пациентов, получивших КСО, отмечается более низкий рост, чем у тех, кто получил только КО [8].

В исследовании J. Olshan и соавт. [8] ДГР развивался спустя 2 года после завершения противоопухолевой терапии, поэтому задержка роста в первые 2 года после окончания лечения у пациентов, получивших КСО, была ассоциирована не с ДГР, а в основном с нарушением спинального роста, вызванного воздействием КСО. Таким образом, не только КО, но и КСО способствует снижению роста.

Время манифестации радиоиндуцированной недостаточности ГР и ее тяжесть в первую очередь зависят от общей дозы облучения, фракционной дозы, а также времени между фракциями, отведенного для восстановления тканей. Считается, что проведение ЛТ в течение длительного периода, но малыми фракционными дозами менее пагубно для организма в сравнении с воздействием больших фракционных доз за короткий период. При воздействии доз менее 40 Гр за частую развивается изолированный ДГР, тогда как применение больших доз приводит к недостаточности и других гормонов гипопиза [9]. От дозы облучения зависит и тип нарушения секреции ГР. М. Jarfelt и соавт. [10] оценивали суточную спонтанную секрецию ГР у пациентов после КО по поводу острого лимфобластного лейкоза в детстве. Несмотря на незначительный отрицательный эффект на конечный рост (только 1 из 35 пациентов после КО не достиг целевого роста), у 79% молодых взрослых после КО в низких дозах в детстве было выявлено снижение спонтанной секреции ГР. При облучении более 27 Гр у 65% пациентов отмечалось снижение как спонтанной, так и стимулированной секреции, а при воздействии дозы свыше 30 Гр снижение стимулированной секреции наблюдается практически в 100% случаев.

На сегодняшний день патофизиология радиоиндуцированного ДГР до конца не ясна. Ранее считалось, что ЛТ в основном поражает гипоталамус. По мнению ряда ученых, при КО в дозе менее 40 Гр ДГР развивается в результате поражения гипоталамуса, поскольку он более радиочувствителен, чем гипофиз, а воздействие доз выше 50 Гр приводит к повреждению гипофиза [11]. Эта гипотеза основана на относительно сохранном или нормальном выбросе ГР в ответ на прямую стимуляцию гипофиза экзогенным рилизинг-гормоном ГР (рГР) по сравнению с ответом на стимуляцию в других провокационных пробах, особенно в пробе с инсулиновой гипогликемией (ИГГ). Однако последние данные свидетельствуют о прямом повреждающем воздействии ЛТ в дозах менее 40 Гр на гипофиз, а при облучении в дозах более 40 Гр поражаются как гипофиз, так и гипоталамус [12].

Секреция ГР имеет импульсный характер. Длительность такого секреторного «импульса» варьирует от 2 до 6 ч, при этом амплитуда может меняться в пределах 5–20 мкг/л. Иногда наблюдается так называемая «злаповая» секреция, когда один пик включает ряд последовательных импульсов продолжительностью 30–40 мин каждый. При исследовании спонтанного суточного ритма было показано, что уровень ГР в крови зависит от возраста, пола и стадии полового развития и колеблется от 0,02 до 0,06 МЕ/кг/сут. Для оценки спонтанной секреции ГР проводится анализ профиля ГР (количество импульсов, их амплитуда, суммарная концентрация ГР) в течение 24 ч с забором крови каждые 20 мин. В исследовании K. Darzu и соавт. [13] было показано, что у пациентов с дефицитом ГР после облучения по поводу вне-

гипофизарных ОГМ в детском возрасте при контроле суточного ритма ГР отмечается статистически значимое снижение во всех амплитуд-связанных измерениях (средний уровень ГР, максимальный пик ГР, средняя высота пика, среднее значение «импульса»). В то же время авторы не выявили значимых отличий в частоте импульсов секреции ГР, длительности импульсов и межимпульсных интервалах по сравнению с контрольной группой.

Вероятность развития недостаточности ГР во многом зависит от возраста на момент лечения. Ранние наблюдения, посвященные изучению частоты дефицита ГР, показали, что молодой возраст (менее 18 лет) повышает уязвимость перед радиационным воздействием. Изолированный ДГР после КО в дозе 18–24 Гр чаще развивается у детей, чем у взрослых, поскольку гипоталамо-гипофизарная область детей более радиочувствительна по сравнению с таковой у взрослых [14]. ДГР часто выявляют у детей, получивших облучение всего тела, и практически никогда у взрослых, подвергшихся ЛТ в сопоставимой дозе. У детей младшего возраста с острым лимфобластным лейкозом после КО риск развития недостаточности ГР значимо выше, чем у пациентов в пубертате [14]. По данным N. Samaan и соавт. [15], из 166 пациентов в возрасте от 6 до 80 лет, которым было проведено КО в высоких дозах по поводу опухолей головы и шеи, у детей до 15 лет недостаточность ГР вскоре после ЛТ регистрировалась чаще, чем у пожилых пациентов. Однако в старшей возрастной группе с более высокой частотой отмечался дефицит АКТГ и ЛГ.

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА

Учитывая высокую вероятность развития недостаточности ГР после ЛТ, всем детям, подвергшимся облучению, необходимо регулярно (каждые 3–6 мес) измерять рост стоя и сидя. Рост менее -2 SDS, снижение скорости роста (SDS скорости роста -1 и менее и/или нарастание разницы между SDS роста ребенка и SDS целевого роста) — показания для оценки секреции ГР.

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и белок-3, связывающий инсулиноподобные факторы роста (ИФРСБ-3), — интегральные показатели секреции ГР, используемые в качестве скрининговых параметров. Однако зачастую их значения находятся в пределах референсного диапазона даже у лиц с доказанной недостаточностью ГР [16, 17]. Таким образом, ни один из этих показателей по отдельности не является надежным маркером ДГР.

Ключевую роль в диагностике недостаточности ГР играют провокационные пробы. Измерение суточной спонтанной секреции ГР оправдано в случае, когда наблюдается субнормальная скорость роста наряду с нормальными результатами стимуляционных тестов [18]. Подобная ситуация отражает легкую степень повреждения соматотрофов в результате воздействия малых доз облучения (20–30 Гр) наряду с неадекватной функцией гипоталамуса (нейросекреторная дисфункция ГР). Однако к данному исследованию в клинической практике прибегают крайне редко ввиду его высокой стоимости и малодоступности [9].

Стимуляционные тесты для диагностики недостаточности ГР основаны на способности различных фармакологических препаратов повышать секрецию ГР

гипофизом. К настоящему времени опубликовано несколько международных консенсусов по диагностике дефицита ГР у взрослых [19–21], которые рекомендуют применение различных стимуляционных тестов. Интересно, что авторы консенсусов предлагают использовать опубликованные в ряде исследований пороговые значения ГР в тестах, одновременно с этим высказывая сомнения относительно сопоставимости уровней ГР, поскольку в разных тестах они определялись разными методами. Таким образом, применяемые на сегодняшний день отрезные точки для ГР в стимуляционных тестах имеют слабую доказательную базу, что в основном обусловлено несоответствием между концентрациями ГР, измеренными разными методами. При использовании различных тест-систем в одних и тех же образцах крови выявляется широкая вариабельность значений ГР. В результате у одного и того же человека можно получить значения, соответствующие как нормальной секреции ГР, так и ДГР [22]. С появлением новых методов, основанных на применении моноклональных антител (АТ), а не поликлональных, как это было раньше, расхождения между уровнями ГР, определенными разными тест-системами, усугубились еще больше.

В измерении ГР существует несколько проблем. Во-первых, ГР — это не гомогенная молекула. Циркулирующий в крови ГР представлен большим числом молекулярных изоформ: есть и мультимеры, и димеры [23]. Последние могут встречаться в виде гетеро- или гомодимеров. Ввиду того, что специфические АТ, используемые в тест-системах, распознают только специфические эпитопы, присутствующие на поверхности антигена (АГ), каждое АТ определяет только конкретный спектр изоформ. Вероятнее всего, этот спектр для поликлональной антисыворотки шире, чем для моноклональной, что может объяснять разницу между измерениями ГР при помощи этих двух разных методов [24]. Второй фактор, влияющий на расхождение между результатами измерения ГР, — это ГР-связывающий белок [25]. 50% циркулирующего ГР находится в связанном состоянии, поэтому он может быть недоступен для определения АТ, что может привести к недооценке концентрации ГР. Третий фактор — это метод калибровки тест-систем. Ранее для определения ГР в качестве калибратора широко применяли ГР, выделенный из ткани гипофиза (International Standard (IS) 66/217 от 1969 г., IS 80/505 от 1982 г.). Однако такой ГР содержит разные изоформы и примеси. В этой связи для калибровки было предложено использовать более «чистый» рекомбинантный ГР (IS 98/574). Очевидно, что изменение стандарта калибровки оказало основное влияние на абсолютную концентрацию ГР [26] — при использовании IS 98/574

концентрация ГР в целом ниже, чем была при использовании IS 66/217 и IS 80/505. Помимо указанных факторов, перевод в другие единицы измерения также создает дополнительные сложности в сопоставлении результатов ГР. Одни лаборатории представляют данные в Ед/л, в то время как другие — в мкг/л, и во многих случаях критерии перевода одних единиц в другие неясны. Как результат, многообразие используемых методов калибровки, а также единиц измерения приводит к путанице и сложностям при публикации данных клинических исследований. С целью улучшения сопоставимости измерений ГР, проведенных в разных учреждениях, некоторые исследователи предложили повторно измерять ГР централизованно одним конкретным методом [27], что невозможно в рутинной клинической практике. Ряд клинических рекомендаций [19, 28] подчеркивает необходимость использования «метод-специфических отрезных точек», но для большинства применяемых сегодня тест-систем какой-либо справочной информации по этому вопросу крайне мало, в связи с чем на сегодняшний день это также остается невозможным.

Международная группа специалистов по изучению ГР (Growth Hormone Research Society) [29] предложила возможные пути стандартизации методов его определения. Применение только рекомбинантного ГР в качестве калибратора (IS 98/574) и представление данных в едином формате, а именно в мкг/л — первые важные шаги в решении данного вопроса. Growth Hormone Research Society также опубликовало в своих алгоритмах диагностики дефицита ГР у взрослых рекомендацию по применению в качестве калибратора только рекомбинантного ГР (IS 98/574) [19]. При применении в калибровке стандарта IS 98/574 вариабельность в уровне ГР между разными лабораториями снизилась с 35 до 20% [26].

Проба с ИГГ выступает золотым стандартом в диагностике недостаточности ГР как у детей, так и у взрослых [19–21] (табл. 1). Одно из преимуществ данного теста — возможность оценить секреторную функцию как гипоталамуса, так и гипофиза, в связи с чем его можно применять для диагностики дефицита ГР, вызванного как поражением гипоталамуса, так и гипофиза, в частности после КО. С другой стороны, проба с ИГГ имеет и ряд отрицательных сторон: она противопоказана пациентам с судорожным синдромом, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, в большинстве случаев сопровождается неприятными ощущениями. Кроме того, она имеет низкую воспроизводимость. Так, у здоровых добровольцев, которым тест с ИГГ проводился несколько раз, в разные дни пик ГР отличался в 6 раз, независимо от степени гипогликемии [30].

Таблица 1. Диагностика дефицита гормона роста у взрослых

	Growth Hormone Research Society (2019)	American Association of Clinical Endocrinologists (2009)	The Endocrine Society (2011)
Проба с инсулиновой гипогликемией	ГР < 3 мкг/л	ГР < 5 мкг/л	ГР < 5 мкг/л
Проба с глюкагоном	ГР < 3 мкг/л	ГР < 3 мкг/л	ГР < 3 мкг/л

Примечание: ГР — гормон роста.

В ряде зарубежных исследований, включавших проведение стимуляционных тестов у здоровых лиц, в частности пробы с ИГГ, регистрировались ложноположительные результаты у детей и взрослых с нормальным ростом [31, 32]. В одном исследовании авторы связывали низкий пик ГР в пробе с ИГГ с морбидным ожирением и «недостижением» гипогликемии [33]. В других исследованиях подобной зависимости не прослеживалось. В работе Н. Markkanen и соавт. [31] оценивалась адекватность использования уровня ГР 3 мкг/л, считающегося минимальной пиковой концентрацией гормона в пробе с инсулином, позволяющей судить о наличии выраженной недостаточности ГР у взрослых пациентов. Этот предел был ранее установлен методом радиоиммунного анализа (РИА) с поликлональными антителами. Было показано, что при использовании современных иммунометрических методов с флуоресцентной или хемилюминесцентной детекцией пик ГР в пробе с ИГГ менее 3 мкг/л выявлялся у 44% здоровых добровольцев, среди них только 2 человека с избыточным весом не достигли пика и в тесте с рГГР+аргинин. Авторы сделали вывод, что результаты ГР очень сильно зависят от метода его определения. Однако ложноположительные результаты в ИГГ часто получают даже при применении новых тест-систем и современного способа калибровки с более низкой нижней границей для ГР.

Принимая во внимание наличие противопоказаний для пробы с ИГГ, необходим надежный альтернативный тест. Согласно исследованиям, опубликованным с 1998 г., а также мнениям различных экспертных групп, проба с рГГР+аргонином является одной из самых лучших альтернатив пробе с ИГГ (исключая диагностику радиоиндуцированной недостаточности ГР [34]), демонстрируя высокие чувствительность и специфичность. Применение этого теста было возможным до конца 2008 г., однако с тех пор препарат рГГР малодоступен, в связи с чем проведение указанной пробы крайне затруднительно.

Два зарубежных исследования показали, что тест с глюкагоном имеет высокие чувствительность (100% и 97%) и специфичность (100% и 88% соответственно), надежно выявляя взрослых пациентов с недостаточностью ГР [35, 36]. Кроме того, глюкагон доступен, учитывая его нередкое применение для купирования гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом. Тест с глюкагоном достаточно прост в проведении, хорошо переносится пациентами и имеет противопоказания к проведению только среди лиц с недостаточностью питания или тех, кто не принимал пищу в течение более 48 ч. По этим причинам, согласно консенсусам по диагностике ДГР у взрослых, данная проба рекомендована как альтернатива тесту с ИГГ в случае, когда проведение последнего проблематично [20, 21]. Авторы рекомендаций отдельно подчеркивают применение в качестве альтернативного именно теста с глюкагоном, а не с L-DOPA или клонидином [21].

Использование пороговых значений ГР в стимуляционных тестах носит произвольный характер. В ряде исследований проведена оценка пика ГР в различных тестах [30, 37]. Отрезные точки, равные 3 и 5 мкг/л, принятые за критерии диагностики дефицита ГР у взрослых, применялись в клинической практике наиболее часто независимо от фармакологического препарата, который использовался в пробе. Необходимо отметить, что эти пределы были установлены с применением поликлонального

РИА [28]. Нужно ли использовать более низкие пороговые значения с появлением новых, более чувствительных, иммунометрических сэндвич-тестов, до сих пор до конца не определено. Согласно данным одного мультицентрового исследования [33], в котором был использован чувствительный иммунохемилюминесцентный сэндвич-тест, применение порогового значения 5,1 мкг/л в пробе с ИГГ показало достаточную специфичность и чувствительность для диагностики дефицита ГР, что представлено в нескольких диагностических алгоритмах.

Согласно рекомендациям American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2009 г. [21], The Endocrine Society (США) 2011 г. [20] и Growth Hormone Research Society 2019 г. [19], недостаточность ГР у взрослых пациентов диагностируют при пике выброса ГР в пробе с ИГГ менее 3–5 мкг/л, в пробе с глюкагоном — менее 3 мкг/л. Наряду с этим в указанных диагностических алгоритмах говорится о том, что дефицит 3 и более гормонов гипофиза (в том числе несхарный диабет) в сочетании с ИФР-1, SDS<-2 свидетельствует о наличии недостаточности ГР. В этой ситуации проведение стимуляционных тестов не требуется.

В нашей стране критерии диагностики недостаточности ГР разработаны только для детей. Тотальный ДГР диагностируют при максимальном выбросе ГР на фоне стимуляции менее 7 мкг/л, частичный дефицит — при пике выброса ГР от 7 до 10 мкг/л [38]. Для взрослых пороговые значения не оговорены, что, вероятно, обусловлено тем, что они крайне редко получают заместительную терапию ГР.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА

Недостаточность ГР — один из важнейших факторов снижения линейного роста у детей после КО. Согласно многочисленным данным, заместительная терапия препаратами рекомбинантного ГР (рГР) у таких пациентов может предотвратить возможное снижение темпов роста и способствовать его увеличению. К примеру, конечный рост у больных с медуллобластомой без лечения ГР составляет от -2,9 до -5,0 SD [39].

Согласно исследованиям *in vitro* и *in vivo*, ГР и ИФР-1 обладают митогенной и антиапоптозной активностью, в связи с чем неизбежно возникает вопрос о влиянии ГР на рост опухоли *de novo*, а также на рецидив злокачественного образования [40]. По некоторым данным, терапия ГР может увеличивать риск рецидива онкологического заболевания или рост вторичной опухоли у пациентов после лечения ЗНО. На вопрос о возможной связи лечения ГР с рецидивом/ростом новой опухоли на сегодняшний день нет однозначного ответа. Данная тема по-прежнему вызывает много споров.

Группой Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) было проведено крупное исследование на предмет рецидива онкологического заболевания на фоне терапии препаратами ГР среди более чем 14 000 детей, преодолевших барьер 5-летней выживаемости после лечения различных ЗНО [41]. ОР рецидива у лиц, получавших терапию ГР (n=361), составил 0,83 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–1,86) по сравнению с теми, кто не получал заместительную терапию по поводу ДГР [42]. Более того,

ОР рецидива на фоне терапии ГР не был увеличен ни для одного из отдельных видов ЗНО.

S. Arslanian и соавт. [43] представили результаты применения рГР у детей после лечения ОГМ. Из 34 пациентов 24 получали терапию рГР, у 8 из них (33%) был отмечен рецидив опухоли. Наряду с этим рецидивы были зафиксированы и у тех, кто не получал лечение рГР (у 3 (30%) из 10 пациентов). Исследование H. Chae и соавт. [44] при длительном наблюдении пациентов с медуллобластомой, которым проводилась терапия рГР, также не выявило рецидивов опухоли. В дополнение к этому в другом исследовании при изучении 545 больных после лечения медуллобластомы не было зарегистрировано ухудшения бессобытийной выживаемости и увеличения риска рецидива опухоли среди 170 лиц, получавших заместительную терапию по поводу ДГР [45].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что у пациентов после лечения острого лимфобластного лейкоза, получавших препараты рГР, риск рецидива основного заболевания также не повышается. W. Leung и соавт. [46] исследовали 910 лиц после лечения острого лимфобластного лейкоза в госпитале St. Jude в период 1978–1989 гг., из них 47 человек получили терапию рГР. Медиана длительности ремиссии на момент назначения терапии ГР составила 7 лет (4,3–11,4 года), медиана длительности терапии ГР — 4,5 года (1–8 лет). По результатам анализа полученных данных связь между терапией рГР и рецидивом острого лимфобластного лейкоза не была выявлена. C. Sklar и соавт. [42] обследовали 122 пациента после лечения острого лимфобластного лейкоза, получивших терапию рГР. По результатам анализа ОР рецидива лейкоза у обследованных лиц не увеличивался по сравнению с 4545 пациентами, которые не лечились препаратами рГР.

У пациентов после лечения онкологических заболеваний по сравнению с общей популяцией может отмечаться повышенный риск вторичных неоплазий вследствие ЛТ. Терапия рГР может увеличивать этот риск. Так,

по предположению J. Carel и соавт. [47], после терапии рГР риск рецидива злокачественного новообразования может быть невелик, в то время как вероятность развития вторичной опухоли достаточно высока. Однако нельзя достоверно установить, вследствие чего повышается риск вторичных неоплазий — воздействия ЛТ и/или ПХТ или терапии рГР.

Согласно CCSS, пациенты, перенесшие противоопухолевую терапию в детстве, находятся в группе высокого риска вторичных неоплазий независимо от применения препаратов рГР [48]. Наиболее часто встречались рак кожи и рак груди. Три других сообщения CCSS, наоборот, описывают связь между лечением рГР и развитием вторичных неоплазий [42, 49, 50]. По данным C. Sklar [42], ОР любой вторичной опухоли, ассоциированной с воздействием препаратов рГР, повышен в 3,21 раза (95% ДИ 1,88–5,46).

Согласно проведенному исследованию B. Ergun-Longmire и соавт. [49], риск развития вторичных опухолей среди пациентов после лечения онкологических заболеваний выше в 2,15 раза (95% ДИ 1,3–3,5) у тех, кто получал рГР, по сравнению с теми, кто не лечился рГР (табл. 2). Однако с увеличением длительности наблюдения этот риск снижается. Возможно, это связано с тем, что ГР и ИФР-1 оказывают лишь стимулирующее влияние на рост опухоли, а не инициируют ее рост. По-видимому, терапия ГР не вызывает роста опухоли, но может способствовать и ускорять уже начавшийся канцерогенез. B. Patterson и соавт. [50] проанализировали данные 12 098 детей после лечения ЗНО и выявили, что ОР развития вторичных ОГМ у этих больных составляет 1,0 (95% ДИ 0,6–1,8) (см. табл. 2).

Н.А. Мазеркина и соавт. [51] провели исследование, включавшее 68 пациентов после лечения различных опухолей головного мозга (35 с краниофарингиомой, 18 с медуллобластомой, 15 с герминативно-клеточными опухолями хиазмально-селлярной области) с недостаточностью ГР, которые получали заместительную терапию рГР в дозах 0,03–0,034 мг/кг/сут. Рецидивы заболевания на фоне заместительной терапии рГР отмечались

Таблица 2. Данные исследований, посвященных изучению риска рецидива новообразований и развития вторичных опухолей у пациентов, перенесших онкологические заболевания, которые получали/не получали терапию препаратами гормона роста

Авторы	Год	Получали ГР/не получали ГР, n	Тип опухоли, перенесенной в детстве	Длительность терапии ГР, лет	Наблюдение с начала терапии ГР, лет	Наблюдение с момента диагностики ЗНО	Риск рецидива ЗНО	Риск вторичных опухолей
Sklar и соавт. (42)	2002	361/12 963	Все типы	4,6 (0,1–14)	6,2	>5 лет	Не повышен	Повышен
Ergun-Longmir и соавт. (49)	2006	361/12 963	Все типы	4,6 (0,1–14)	8,8	>5 лет	Не повышен	Повышен
Mackenzie и соавт. (52)	2011	110/110	ОГМ	8 (1–19)	14,5–15	/	Не повышен	Не повышен
Patterson и соавт. (50)	2014	338/11 760	Все типы	не определена	/	15 лет	/	Не повышен
Brignardello и соавт. (53)	2015	26/23	Все типы	3,5 (2,7–5)	10	>5 лет	/	Не повышен

Примечание: ГР — гормон роста; ЗНО — злокачественные новообразования; ОГМ — опухоли головного мозга.

у 8 (23%) из 35 больных с краниофарингиомой, что не отличалось от частоты рецидивов у больных, не получавших рГР. В группах больных с герминомой и медуллобластомой рецидивов заболевания зарегистрировано не было. На фоне терапии рГР не было отмечено каких-либо серьезных нежелательных эффектов.

ЛТ — хорошо известный фактор риска вторичных опухолей ЦНС. Вторичные глиомы могут развиваться в раннем периоде наблюдения, а также во время лечения ГР. Менингиомы чаще всего встречаются в более позднем периоде после ЛТ. Так, случаи вторичных менингиом регистрируют даже спустя 30 лет наблюдения за пациентами. В обновленном анализе CCSS, нацеленном исключительно на изучение риска вторичных опухолей ЦНС, не было выявлено повышения частоты встречаемости менингиом, глиом и других опухолей ЦНС на фоне лечения рГР [50]. Исходя из вышесказанного, по результатам разных исследований, связь развития вторичных опухолей головного мозга с применением рГР не установлена.

Среди пациентов, перенесших химиолучевое лечение по поводу опухолей ЦНС в детстве ($n=41$) и во взрослом возрасте ($n=69$), наблюдавшихся в течение 14,5 года, не было отмечено увеличения частоты вторичных неоплазий у тех, кто лечился препаратами рГР (медиана длительности лечения 8 лет) [52]. Подобные результаты получены и в другом исследовании, проведенном в 2015 г. E. Brignardello и соавт. [53] (см. табл. 2). У пациентов с внегипофизарными опухолями головного мозга, получавших препараты рГР во взрослом возрасте ($n=60$, 23 пациента получали рГР в детстве), не выявлено связи между терапией рГР и развитием вторичных неоплазий (медиана наблюдения — 17,4 года) [54].

В исследовании W. Leung [46], включавшем 910 пациентов после терапии острого лимфобластного лейкоза, у 47 человек, получивших терапию препаратами рГР, не выявлено связи между развитием вторичных опухолей и лечением ГР после 11-летнего периода наблюдения.

Следует сказать, что ряд исследователей имеют противоположное мнение. Однако влияние ГР на риск вторичных опухолей, вероятнее всего, снижается по мере увеличения продолжительности периода наблюдения. Поэтому связь между назначением ГР в детстве и риском вторичных неоплазий в отдаленном периоде после завершения лечения остается необъяснимой.

В начале 1980-х гг. S. Shalet и соавт. первыми начали применять рГР для лечения радиоиндуцированного дефицита ГР. По некоторым данным, препараты ГР назначают примерно через 2 года стойкой ремиссии, однако четкий временной промежуток между окончанием противоопухолевой терапии и назначением ГР не оговорен ни в одном исследовании. Авторы клинических рекомендаций Педиатрического эндокринологического сообщества США [55] предполагают, что 1 год — это достаточный срок для того, чтобы убедиться в отсутствии раннего рецидива опухоли. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют об отсутствии разницы в риске рецидива опухоли у пациентов после лечения медуллобластомы, получавших терапию ГР, независимо от того, прошел ли 1 год после окончания химиолучевого лечения, или 2, или 3 [45]. Следует отметить, что рецидив ЗНО возможен спустя 1 год после завершения противоопухолевой терапии как на фоне лечения препаратами

рГР, так и без него. При рассмотрении терапии рГР необходимо учитывать хронологический и костный возраст ребенка, стадию полового развития, степень задержки роста, тип опухоли, степень тяжести заболевания, общий прогноз, а также риск рецидива.

При проведении заместительной терапии рГР у детей обычно применяют дозы 0,08–0,1 мг/кг массы тела в сутки (0,2 мг/кг в неделю). По данным ряда исследований, лечение детей, перенесших ПХТ и КСО, более высокими дозами — 0,12 мг/кг в сутки (0,3–0,35 мг/кг в неделю) может улучшить ростовые показатели.

С развитием онкологических заболеваний ассоциирован высокий уровень ИФР-1. Согласно метаанализу, посвященному влиянию ИФР-1 на развитие онкологической патологии, его высокий уровень способствует увеличению риска рака предстательной и молочных желез [56]. В этой связи во время терапии рГР контроль ИФР-1 и ИФРСБ-3 крайне важен.

Длительное время недостаточность ГР рассматривали исключительно как патологию детского возраста. Однако на сегодняшний день существуют убедительные доказательства того, что и у взрослых ДГР значим и приводит к разнообразным нарушениям: дислипидемиям (в частности, повышению уровней общего холестерина), абдоминальному ожирению, уменьшению объема тощей массы тела, снижению минеральной плотности кости, нарушению сократительной функции сердца, уменьшению мышечной силы и выносливости, нарушению сна, снижению качества жизни.

Вопрос применения ГР у взрослых, перенесших лечение ЗНО в детстве, остается малоизученным. Несмотря на ряд опубликованных исследований об исходах терапии ДГР у детей, получивших противоопухолевую терапию, данных о продолжении применения препаратов ГР у этих пациентов во взрослом периоде, так же как и о назначении ГР после лечения ЗНО в зрелом возрасте, до сих пор недостаточно.

S. Van den Heijcant и соавт. [57] в своем исследовании подчеркивают возможное положительное влияние препаратов ГР на индекс массы тела и состав тела у молодых взрослых после лечения острого лимфобластного лейкоза в детстве. Однако количество пациентов в данном исследовании достаточно мало ($n=20$), поэтому его результаты не совпадают с данными другой работы [58], показавшей, что после 12–18 мес лечения препаратами ГР у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию, улучшения в составе тела, индексе массы тела и липидном спектре были минимальными. В то же время исследователи показали улучшение качества жизни у пациентов, лечившихся ГР, что тоже немаловажно.

Больше данных о положительных и отрицательных эффектах терапии препаратами ГР накоплено у взрослых лиц с ДГР без предшествующего ЗНО. Заместительная терапия тяжелого ДГР у взрослых была одобрена в Европе в 1995 г., в США — в 1996 г. Применение препаратов ГР у взрослых лиц способствует нормализации большинства нарушений, вызываемых ДГР. Однако данная терапия не снижает общую смертность, частоту сердечно-сосудистых событий, а также переломов [59]. Согласно систематическому обзору литературы, данные исследований с коротким периодом наблюдения свидетельствуют об улучшении липидного обмена, а также увеличении

минеральной плотности кости у взрослых пациентов на фоне лечения ГР [60]. Более продолжительных крупных исследований на эту тему на сегодняшний день нет, поэтому определить отдаленные эффекты терапии ГР на состояние здоровья у лиц зрелого возраста затруднительно. По данным метаанализа [61], длительная терапия препаратами ГР у взрослых не увеличивает смертность этих пациентов. Кроме того, не было показано увеличения риска онкологической патологии, роста вторичной опухоли у больных с ЗНО в анамнезе или числа рецидивов заболевания на фоне терапии ГР.

Таким образом, несмотря на улучшение метаболических показателей на фоне терапии ГР, на сегодняшний день остается неясным влияние этого лечения на риск смертности и онкологической заболеваемости у взрослых, поэтому вопрос безопасности заместительной терапии ДГР у взрослых пациентов, перенесших химиолучевую терапию по поводу ЗНО, остается открытым. Необходимо информировать пациентов о риске вероятных последствий и всех «плюсах и минусах» данной терапии и совместно принимать решение о дальнейшей тактике. Важно отметить, что лечение противопоказано лицам с активным

онкологическим заболеванием и лицам с отягощенным семейным анамнезом по нейрофиброматозу 1 типа [62].

В случае положительного решения лечение препаратами ГР у взрослых лиц рекомендуется начинать не ранее чем через 2 года стойкой ремиссии [63].

Согласно зарубежным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ДГР у взрослых [10, 20], терапию рГР начинают с низких доз и независимо от веса, затем дозу постепенно увеличивают, ориентируясь при этом на уровень ИФР-1 и наличие/отсутствие побочных эффектов (скованность суставов, артралгии, миалгии, парестезии, задержка жидкости) (табл. 3). Целевой уровень ИФР-1 на фоне терапии рГР — середина референсного диапазона (50-й перцентиль, или 0 SDS). В тексте рекомендаций говорится о том, что низкие дозы рГР (0,1–0,2 мг/сут) представляются более безопасными у пациентов с диабетом, ожирением, а также у лиц, имеющих в анамнезе гестационный сахарный диабет. У некоторых взрослых пациентов с диагностированным в детстве ДГР, имеющих низкий ИФР-1 до лечения, могут развиваться побочные эффекты на фоне введения высоких доз ГР. У таких пациентов может быть приемлемым достижение низконормального

Таблица 3. Заместительная терапия дефицита гормона роста у взрослых (American Association of Clinical Endocrinologists 2009) (Уровень А; наилучший уровень доказательности 1)

Стартовая доза:

- возраст <30 лет: 0,4–0,5 мг/сут (доза может быть выше у пациентов, которые в детстве лечились препаратами ГР);
- возраст 30–60 лет: 0,2–0,3 мг/сут;
- возраст >60 лет: 0,1–0,2 мг/сут.

Пациентам с сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе показаны низкие дозы ГР (0,1–0,2 мг/сут).

- **Подбор дозы:** через 1–2 мес можно увеличивать дозу на 0,1–0,2 мг/сут под контролем уровня ИФР-1, наличия побочных эффектов, при нарушениях углеводного обмена решение данного вопроса в индивидуальном порядке. Более длительный промежуток времени и меньшие дозы могут потребоваться у пожилых пациентов.
- **Целевые показатели:** Уровень ИФР-1 следует поддерживать в середине референсного диапазона для данного пола и возраста, если нет выраженных побочных эффектов. Возможна пробная терапия более высокими дозами, чтобы определить, насколько она эффективна и полезна. При этом ИФР-1 следует поддерживать в нормальном диапазоне и у пациента не должно быть побочных эффектов.
- **Наблюдение:** Динамическую оценку объективного статуса, оценку наличия побочных эффектов, уровня ИФР-1 и глюкозы плазмы натощак следует проводить с интервалом 6 мес после того, как пациент начал получать рекомендованную терапевтическую дозу. Липидный спектр следует оценивать 1 раз в год. Оценка качества жизни может проводиться 1 раз в 6–12 мес. В случае, если исходно результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии отличались от нормы, рекомендовано повторить исследование с 2–3-летним интервалом. При наличии микроаденомы гипофиза, а также остаточной опухоли гипофиза рекомендовано периодическое выполнение МРТ головного мозга. Пациентам, получающим заместительную терапию по поводу гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, может потребоваться коррекция дозы препаратов после начала терапии ГР.
- **Особенные ситуации:** Важно провести повторную диагностику дефицита ГР у пациентов, переходящих из детской во взрослую практику, в особенности у пациентов с изолированным дефицитом ГР. Данный вопрос следует решить в кратчайшие сроки, чтобы избежать длительного перерыва в терапии ГР.
- **Длительность терапии ГР:** Продолжительность терапии ГР не установлена. В случае, если лечение оказывает благоприятный эффект на состояние пациента, то его следует продолжать. В ситуации, когда терапевтические цели не достигнуты в течение хотя бы 2 лет, можно рассмотреть отмену терапии. Если пациент принимает решение об отмене лечения, следует рекомендовать полугодовое врачебное наблюдение, так как значительное количество пациентов могут пожелать возобновить терапию в связи с тем, что на фоне нее чувствовали себя лучше.

Примечание: ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; МРТ — магнитно-резонансная томография.

ИФР-1. На фоне лечения ДГР ИФР-1 следует контролировать с интервалом 6 мес. Остеоденситометрию следует провести до лечения, при отклонении результата от нормы рекомендовано выполнять динамические исследования каждые 2 года, оценку качества жизни — перед лечением и 1 раз в год на фоне терапии.

На сегодняшний день до конца неясно, должна ли терапия рГР быть пожизненной. Исходя из вышеупомянутых алгоритмов диагностики и лечения недостаточности ГР у взрослых [19, 20], при достижении терапевтических целей, таких как снижение кардиоваскулярных рисков, ИМТ, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, а также улучшение качества жизни, прекращать терапию рГР нет повода. С другой стороны, при отсутствии описанных улучшений на фоне терапии в течение хотя бы 1–2 лет возможно решение вопроса об отмене лечения рГР.

ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

В настоящее время активно изучаются новые пролонгированные формы препаратов ГР, применяемые 1 раз в неделю или 1 раз в месяц [64], которые, вероятно, обладают большей клинической эффективностью и потенциально способны улучшать приверженность пациентов к лечению. Ввиду того, что пролонгированные формы имеют другие фармакодинамику и фармакокинетику в отличие от препаратов ГР для ежедневного введения и ГР циркулирует в крови в течение более длительного периода, вопросы безопасности применения этих препаратов относительно развития злокачественных опухолей в отдаленном периоде требуют тщательного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДГР — одно из самых распространенных эндокринных нарушений у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте, наибольший вклад в развитие которой вносит ЛТ, в частности КО. Имеющиеся на сегодняшний день данные о безопасности и эффективности заместительной терапии рГР в основном получены из обсервационных исследований, которым присущи смещенная выборка и значительные методологические ограничения. Для наиболее оптимальной оценки эффективности, потенциальных рисков развития рецидива злокачественных новообразований, а также роста вторичных опухолей у пациентов, перенесших лечение онкологиче-

ских заболеваний, на фоне заместительной терапии ГР необходимы тщательно спланированные проспективные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. Однако подобные исследования неэтичны, в частности среди детей, поскольку часть пациентов не будут получать лечение, несмотря на диагностированный ДГР и необходимость его восполнения.

Убедительных доказательств увеличения риска рецидива ЗНО у пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детстве, на фоне лечения препаратами ГР на сегодняшний день нет. Однако данная терапия может потенциально повышать риск вторичных неоплазий. Подобная терапия показана детям с недостаточностью ГР для достижения нормального роста. В то же время, несмотря на улучшение метаболических показателей на фоне лечения, вопрос его назначения взрослым на сегодняшний день до конца не решен ввиду отсутствия убедительных данных о влиянии терапии ГР на такие параметры, как смертность, сердечно-сосудистые события, переломы. В свете вышеописанного, при рассмотрении терапии препаратами ГР у взрослых пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детстве, необходимо учитывать тип перенесенной опухоли, степень тяжести заболевания, общий прогноз, риск рецидива. Важно обсуждать совместно с пациентами и их семьями возможности такого лечения, информировать о положительных сторонах терапии и о потенциальных рисках и совместно принимать решение о дальнейшей тактике.

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. Павлова М.Г., Целовальникова Т.Ю. — концепция и дизайн исследования, подготовка и написание текста статьи; Юдина А.Е., Голоунина О.О. — анализ данных, подготовка текста статьи; Зилов А.В., Мазеркина Н.А., Желудкова О.Г. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Фадеев В.В. — внесение в рукопись существенной правки, 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2018. *Cancer Statistics*. 2018;2018:23.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ. Минздрава России; 2020. 252 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena — filial FGBU NMIRTs. Minzdrava Rossii; 2020. 252 p. (In Russ.)].
3. Желудкова О.Г., Поляков В.Г., Рыков М.Ю., и др. *Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации* / Под ред. В.Г. Полякова, М.Ю. Рыкова. — СПб.: Типография Михаила Фурсова; 2017. 52 с. [Zheludkova OG, Polyakov VG, Rykov MYu, et al. *Klinicheskie proyavleniya onkologicheskikh zabolevaniy u detei: prakticheskie rekomendatsii*. Ed. by Polyakova VG, Rykova MYu. — SPb: Tipografiya Mikhaila Fursova; 2017. 52 p. (In Russ.)].
4. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97:663-673. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11095>
5. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., и др. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2013. — Т. 9. — №3. — С. 15-20. [Bobrova EI, Pavlova MG, Sotnikov VM, et al. Hypopituitarism after radiotherapy for childhood malignant tumors. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(3):15-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139315-20>

6. Uday S, Murray RD, Picton S, et al. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):663-670. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12815>
7. Miroulipei M, Shabani M, Bakhshi F, Ordoei M. Radiation-induced hypopituitarism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34(1):8-10. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-5851.113396>
8. Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ, et al. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer*. 1992;70(7):2013-2017. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19921001\)70:7<2013::AID-CNCR2820700734>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921001)70:7<2013::AID-CNCR2820700734>3.0.CO;2-J)
9. Павлова М.Г., Сыч Ю.П., Боброва Е.И., и др. Эндокринные последствия комплексного лечения медуллобластом в детском и молодом возрасте // Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. — М.; 2021. — 202 с. [Pavlova MG, Sych YuP, Bobrova EI, et al. *Endokrinnye posledstviya kompleksnogo lecheniya medulloblastom v detskom i molodom vozraste*. In: Sbornik tezisev IV (XXVII) Natsional'nogo kongressa endokrinologov s mezhnunarodnym uchastiem. Moscow; 2021. 202 p. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/Conf22-25.09.21-202>
10. Jarfelt M, Bjarnason R, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:582-588. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.20020>
11. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):465-472. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1043>
12. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(4):342-353. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283631820>
13. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. The dynamics of growth hormone (GH) secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired after brain irradiation in childhood for nonpituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2794-2803. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2002>
14. Brauner R, Czernichow P, Rappaport R. Greater susceptibility to hypothalamopituitary irradiation in younger children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1986;108(2):332. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)81027-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)81027-7)
15. Samaan NA, Schultz PN, Yang KPP, et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med*. 1987;109:364-372. doi: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:002221438790059X>
16. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2015;174(4):419-427. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2406-3>
17. Cattoni A, Clarke E, Albanese A. The Predictive Value of Insulin-Like Growth Factor 1 in Irradiation-Dependent Growth Hormone Deficiency in Childhood Cancer Survivors. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(5):314-325. doi: <https://doi.org/10.1159/000495760>
18. Tavares ABW, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(6):595-602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.02.007>
19. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract*. 2019;25(11):1191-1232. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0405>
20. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-1609. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>
21. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients — 2009 update. *Endocr Pract*. 2009;15(S2):1-29. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.15.S2.1>
22. Bidlingmaier M. Problems with GH assays and strategies toward standardization. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(S1):S41-44. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0284>
23. Hymer WC, Kennett MJ, Maji SK, et al. Bioactive growth hormone in humans: Controversies, complexities and concepts. *Growth Horm IGF Res*. 2020;50:9-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.11.003>
24. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.09.005>
25. Baumann G. Growth hormone binding protein 2001. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(4):355-375. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2001.14.4.355>
26. Tanaka T, Tachibana K, Shimatsu A, et al. A nationwide attempt to standardize growth hormone assays. *Horm Res*. 2005;64(S2):6-11. doi: <https://doi.org/10.1159/000087746>
27. Binder G. Growth hormone deficiency: new approaches to the diagnosis. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;9(S1):535-537.
28. Dall R, Longobardi S, Ehrnborg C, et al. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3993. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>
29. Trainer PJ. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02186>
30. Hoeck HC, Vestergaard P, Jakobsen PE, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency in adults with hypothalamic-pituitary disorders: comparison of test results using pyridostigmine plus GH-releasing hormone (GHRH), clonidine plus GHRH, and insulin-induced hypoglycemia as GH secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1467-1472. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6538>
31. Markkanen HM, Pekkarinen T, Välimäki MJ, et al. Comparison of two growth hormone stimulation tests and their cut-off limits in healthy adults at an outpatient clinic. *Growth Horm IGF Res*. 2013;23(5):165-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2013.06.002>
32. Poyrazoğlu Ş, Akçay T, Arslanoğlu İ, et al. Current Practice in Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Childhood: A Survey from Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.4274/jcpr.1794>
33. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2067-2079. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8509>
34. Deutschbein T, Bidlingmaier M, Schopohl J, et al. Anthropometric factors have significant influence on the outcome of the GHRH-arginine test — establishment of normative data for an automated immunoassay specifically measuring 22kD human growth hormone. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(3):273-281. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0668>
35. Conceição FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(11):1065-1070. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345251>
36. Gómez JM, Espadero RM, Escobar-Jiménez F, et al. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(3):329-334. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01472.x>
37. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1615-1618. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4837>
38. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное Руководство. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 832 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 832 p. (In Russ.)].
39. Голоунина О.О., Павлова М.Г., Беляя Ж.Е., и др. Функциональное состояние эндокринной системы и минеральная плотность костной ткани в отдаленном периоде после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте // Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 31-40. [Golounina OO, Pavlova MG, Belaya ZE, et al. Endocrine late-effects and bone mineral density after combined treatment of malignant brain tumors. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):31-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12680>
40. Chae HW, Kim DH, Kim HS. Growth hormone treatment and risk of malignancy. *Korean J Pediatr*. 2015;58(2):41-46. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.2.41>

41. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: A multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(4):229-239. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4837>
42. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3136-3141. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8606>
43. Arslanian SA, Becker DJ, Lee PA, et al. Growth hormone therapy and tumor recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. *Am J Dis Child*. 1985;139(4):347-350. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140060029020>
44. Chae HW, Park YS, Kim DS, et al. Final height and insulin-like growth factor-1 in children with medulloblastoma treated with growth hormone. *Child's Nerv Syst*. 2013;29(10):1859-1863. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2124-6>
45. Packer RJ, Boyett JM, Janssa J, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):480-487. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.480>
46. Leung W, Rose SR, Zhou Y, et al. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20(13):2959-2964. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.142>
47. Carel J-C, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. *Endocr Dev*. 2010;18:40-54. doi: <https://doi.org/10.1159/000316126>
48. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1083-1095. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq238>
49. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3494-3498. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0656>
50. Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, et al. Growth Hormone Exposure as a Risk Factor for the Development of Subsequent Neoplasms of the Central Nervous System: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2030-2037. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4159>
51. Мазеркина Н.А., Горелышев С.К., Желудкова О.Г., и др. Результаты заместительной терапии гормоном роста у детей с опухолями головного мозга // *Проблемы Эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №2. — С. 19-25. [Mazerkina NA, Gorelyshev SK, Zheludkova OG, et al. Results of growth hormone substitution therapy in children with brain tumours. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(2):19-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359219-25>
52. Mackenzie S, Craven T, Gattamaneni HR, et al. Long-term safety of growth hormone replacement after CNS irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2756-2761. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0112>
53. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. GH replacement therapy and second neoplasms in adult survivors of childhood cancer: A retrospective study from a single institution. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(2):171-176. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0179-1>
54. Jostel A, Mukherjee A, Hulse PA, Shalet SM. Adult growth hormone replacement therapy and neuroimaging surveillance in brain tumour survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(6):698-705. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02282.x>
55. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr*. 2003;143(4):415-421. doi: [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00246-4](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00246-4)
56. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9418):1346-1353. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16044-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16044-3)
57. van den Heijikant S, Hoorweg-Nijman G, Huisman J, et al. Effects of growth hormone therapy on bone mass, metabolic balance, and well-being in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(6):e231-238. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31821bbe7a>
58. Murray RD, Darzy KH, Gleeson HK, Shalet SM. GH-deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):129-135. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8146>
59. Höybye C, Beck-Peccoz P, Simsek S, et al. Safety of current recombinant human growth hormone treatments for adults with growth hormone deficiency and unmet needs. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(12):1539-1548. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1839410>
60. Ahmid M, Perry CG, Ahmed SF, Shaikh MG. Growth hormone deficiency during young adulthood and the benefits of growth hormone replacement. *Endocr Connect*. 2016;5(3):R1-R11. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0024>
61. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(4):149-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.06.006>
62. Schiffman JD, Geller JL, Mundt E, et al. Update on pediatric cancer predisposition syndromes. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1247-1252. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.24555>
63. Yuen KCJ, Heaney AP, Popovic V. Considering GH replacement for GH-deficient adults with a previous history of cancer: a conundrum for the clinician. *Endocrine*. 2016;52(2):194-205. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0840-2>
64. Höybye C, Cohen P, Hoffman AR, et al. Christiansen JS. Status of long-acting-growth hormone preparations — 2015. *Growth Hormone and IGF Research*. 2015;25(5):201-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н. [Maria G. Pavlova, MD, PhD]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6073-328X>; eLibrary SPIN: 2205-1288; e-mail: mgp.med@gmail.com

Целовальникова Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatiana Y. Tselovalnikova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4262-2724>; eLibrary SPIN: 2688-6494; e-mail: t.tselovalnikova@gmail.com

Юдина Алла Евгеньевна, к.м.н. [Alla E. Yudina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4704-8453>; eLibrary SPIN: 9307-7889; e-mail: alla1301@yandex.ru

Голоунина Ольга Олеговна, студентка [Olga O. Golounina, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н. [Alexey V. Zilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; eLibrary SPIN: 8575-1247; e-mail: avzilov@hotmail.com

Мазеркина Надежда Александровна, д.м.н. [Nadezhda A. Mazerkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-0498>; eLibrary SPIN: 1012-2923; e-mail: nmazer@nsi.ru

Желудкова Ольга Григорьевна, д.м.н., профессор [Olga G. Zheludkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; eLibrary SPIN: 4850-7788; e-mail: clelud@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Павлова М.Г., Целовальникова Т.Ю., Юдина А.Е., Голоунина О.О., Зилов А.В., Мазеркина Н.А., Желудкова О.Г., Фадеев В.В. Дефицит гормона роста у лиц, перенесших химиолучевую терапию злокачественных опухолей головного мозга и острого лимфобластного лейкоза в детстве // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 484-495. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12786>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlova MG, Tselovalnikova TY, Yudina AE, Golounina OO, Zilov AV, Mazerkina NA, Zheludkova OG, Fadeev VV. Growth hormone deficiency in childhood brain tumors and acute lymphoblastic leukemia survivors. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):484-495. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12786>

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «СИНДРОМ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН»



© И.И. Дедов^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹, Г.А. Мельниченко¹, Р.В. Роживанов^{1*}, А.А. Камалов³, А.М. Мкртумян⁴, Ю.Ш. Халимов⁵, Н.В. Ворохобина⁶

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁵Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁶Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Гипогонадизм у мужчин, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками, может наблюдаться при патологических изменениях яичек и/или гипофиза, таких как синдром Клайнфельтера, синдром Каллмана, а также у мужчин с метаболическими (ожирение, сахарный диабет) или ятрогенными нарушениями, приводящими к снижению выработки андрогенов. Проект рекомендаций охватывает наибольший диапазон патологий, обуславливающих развитие гипогонадизма (дефицита тестостерона), и фокусируется на его клинических вариантах, которые составляют большую часть случаев гипогонадизма, наблюдающихся у мужчин. Авторы и рецензенты представляют собой междисциплинарную группу экспертов, состоящую из эндокринологов, андрологов, урологов — членов ОО «Российская ассоциация эндокринологов» и Межрегиональной ОО «Мужское и репродуктивное здоровье». Клинические рекомендации содержат самые надежные доказательства, доступные экспертам на момент создания. Однако рекомендации не могут заменить клинический опыт. Принимать решение о начале лечения, выбирать метод терапии или препарат для конкретных пациентов необходимо с учетом их индивидуальных особенностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; дефицит тестостерона; тестостерон; клинические рекомендации.

DRAFT OF RUSSIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «MALE HYPOGONADISM»

© Ivan I. Dedov^{1,2}, Natalia G. Mokrysheva¹, Galina A. Melnichenko¹, Roman V. Rozhivanov^{1*}, Armais A. Kamalov³, Ashot M. Mkrtumyan⁴, Yurii Sh. Khalimov⁵, Natalya V. Vorokhobina⁶

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁵S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

ndocrinology Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁶I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia

Hypogonadism in males, defined as a decrease in serum testosterone levels in combination with characteristic symptoms and/or signs, can be observed with pathological changes in the testicles and/or pituitary gland, such as Klinefelter's syndrome, Kallman's syndrome, as well as in men with metabolic (obesity, diabetes mellitus) or iatrogenic disorders leading to a decrease in androgen production. The draft guidelines cover the extensive range of pathologies that cause hypogonadism development (testosterone deficiency) and focus on its clinical variants, which make up the majority of cases of hypogonadism observed in men. The authors and reviewers are an interdisciplinary group of experts, consisting of endocrinologists, andrologists, urologists - members of the «Russian Association of Endocrinologists» and «Men's and Reproductive Health» public organizations.

Clinical guidelines contain the most reliable evidence available to experts at the time of writing. Nevertheless, recommendations cannot replace clinical experience, and deciding on the start of treatment, choosing a method of therapy, or a drug should always consider the individual characteristics of a specific patient.

KEYWORDS: Hypogonadism; men; testosterone deficiency; testosterone; clinical practice guidelines.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛГ — лютеинизирующий гормон
ПСА — простат-специфический антиген
ЭД — эректильная дисфункция

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Орхидометр — прибор для измерения объема яичек.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром гипогонадизма у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [1, 2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза, а также регуляторным прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Если нарушена функция яичек без нарушения гипоталамо-гипофизарной функции, то такой гипогонадизм является первичным и гипергонадотропным (избыточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона). Если нарушена гипоталамо-гипофизарная функция без нарушения функции яичек, то такой гипогонадизм является вторичным и гипогонадотропным (недостаточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона) [3]. Если нарушены как гипоталамо-гипофизарная функция, так и функция яичек и/или наблюдается нечувствительность рецепторного аппарата, то такой гипогонадизм является смешанным [4]. Еще один тип гипогонадизма, связанный с нарушениями механизмов отрицательной обратной связи «гипофиз-гонады», развивается на фоне метаболических нарушений, что предполагает его потенциальную обратимость при их устранении в отличие от первичного (гипергонадотропного), вторичного (гипогонадотропного) или смешанного типов гипогонадизма, которые являются не обратимыми [1, 2].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5% [2]. Однако при наличии сопутствующих хронических заболеваний, в особенности висцерального ожирения и сахарного диабета 2 типа, распространенность гипогонадизма повышается до 30% [3, 5].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E29.1 Гипофункция яичек.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно этиологическому принципу, гипогонадизм классифицируется [6]:

- I. **на первичный** (гипергонадотропный);
- II. **вторичный** (гипогонадотропный);
- III. **смешанный**;
- IV. **обусловленный нарушением отрицательной обратной связи «гипофиз-гонады»**.

Предложена альтернативная классификация, основанная на выделении органического и функционального гипогонадизма. Органический гипогонадизм характеризуется любой доказанной патологией, затрагивающей гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, и его следует лечить с помощью гонадотропинов или тестостерона. Функциональный гипогонадизм возникает в отсутствие каких-либо признанных органических изменений в оси гипоталамус-гипофиз-гонады и должен лечиться в первую очередь путем устранения или улучшения сопутствующих заболеваний [7].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина, признаки и симптомы гипогонадизма могут быть скрыты вследствие физиологической фенотипической вариабельности. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает по мере снижения плазменного уровня тестостерона [8]. Часто у пациентов развиваются снижение либидо и эректильная дисфункция [8]. Кроме того, при гипогонадизме часто развиваются многие из компонентов метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность [9, 10].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза: наличие клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона, а также выявление стойкого снижения уровня тестостерона (как минимум двукратное подтверждение) [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии. Основными симптомами, ассоциированными с дефицитом тестостерона, являются снижение либидо и эректильной функции, уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцеральное ожирение, метаболический синдром, мужское бесплодие, гинекомастия, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, приливы, снижение когнитивных способностей, снижение минеральной плотности костей, переломы при небольшой травме [1, 2].

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** ориентироваться на два основных признака: снижение либидо и ухудшение эректильной функции у всех мужчин с целью клинической диагностики гипогонадизма [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** выявить и/или исключить сопутствующие заболевания, а также задать вопросы относительно фармакологической терапии, употребления наркотических препаратов всем мужчинам с целью оценки их возможного негативного влияния на выработку тестостерона [11–16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии. Симптомы нарушений половой функции как при наличии дефицита тестостерона, так и без такового могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями или приемом лекарственных препаратов (например, спиронолактона, неселективных бета-адреноблокаторов) [11–16].

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** оценивать длину окружности талии, рост волос на теле, грудные железы, органы мошонки (размер яичек с помощью орхидометра и консистенцию яичек), половой член и предстательную железу всем мужчинам с целью оценки клинической картины гипогонадизма [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови как пороговое значение у всех мужчин, с целью разграничения нормального состояния и потенциального дефицита тестостерона [17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона (нижняя граница нормы которого составляет 243 пмоль/л) мужчинам с уровнем общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л с целью разграничения нормального состояния и потенциального дефицита тестостерона [17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** забор крови для определения уровня тестостерона натошак, между 7 и 11 ч утра всем мужчинам в целях выявления гипогонадизма [17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** в амбулаторной практике ежегодно определять уровни тестостерона мужчинам с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (скрининг), вне зависимости от наличия симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона в целях выявления гипогонадизма [5, 11, 16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии. Распространенность гипогонадизма при ожирении и сахарном диабете высокая, симптомы основного заболевания часто маскируют симптомы гипогонадизма, а сам по себе гипогонадизм ассоциирован с инсулинорезистентностью и ухудшением течения сахарного диабета 2 типа [5]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительного (в течение 2 лет) использования препаратов тестостерона у мужчин с гипогонадизмом на фоне изменения образа жизни лучше предотвращало развитие сахарного диабета 2 типа, чем плацебо [19].

- **Рекомендуется** в амбулаторной практике определять уровни тестостерона мужчинам с эректильной дисфункцией (ЭД) в целях выявления гипогонадизма [20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии. Гипогонадизм является одним из значимых патогенетических факторов развития ЭД. Распространенность гипогонадизма у мужчин с ЭД достигает 37% [20].

- **Рекомендуется** определение сывороточного уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) мужчинам с гипогонадизмом в целях оценки репродуктивного прогноза и потенциальной обратимости гипогонадизма [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** проведение пробы с кломифена цитратом мужчинам с низким уровнем ЛГ в целях дифференцировки вторичного гипогонадизма и гипогонадизма, связанного с нарушением механизма отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады» [21].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии. После определения исходных уровней ЛГ и общего тестостерона назначается кломифена цитрат в дозе 50 мг перорально утром, сразу после ночного сна, ежедневно сроком 10 дней. Далее повторно определяются уровни ЛГ и общего тестостерона — при их нормализации верифицируется нарушение отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады», а при отсутствии нормализации — вторичный гипогонадизм [22].

- **Рекомендуется** определение уровней пролактина и тиреотропного гормона мужчинам с выявленным гипогонадизмом в целях исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии [22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии. Симптомы гиперпролактинемии и гипотиреоза могут частично совпадать с симптомами гипогонадизма [22, 23].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга мужчинам с гипогонадотропным гипогонадизмом в сочетании с гиперпролактинемией в целях выявления пролактин-секретирующей опухоли гипофиза [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** консультация кардиолога мужчинам с гипогонадизмом и тяжелой сердечной недостаточностью с целью оценки возможных рисков андрогенной терапии [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до нормальных физиологических значений. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе лечения и побочных эффектах каждого метода лечения [6].

3.1.1. Немедикаментозная терапия

- **Рекомендуется** начать лечение основного заболевания без применения препаратов тестостерона, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма, в случае его персистенции или невозможности достижения целевых показателей лечения основного заболевания назначить лечение препаратами тестостерона мужчинам с висцеральным ожирением и гипогонадизмом, обусловленным нарушением отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады», с целью сохранения собственной выработки тестостерона и повышения эффективности лечения [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии. Ограниченные данные позволяют предположить, что сочетание изменения образа жизни и терапии тестостероном у мужчин с симптомами гипогонадизма может привести к лучшим результатам по сравнению только с изменением образа жизни [26].

- **Рекомендуется** сначала компенсировать углеводный обмен, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма мужчинам с гипогонадизмом, обусловленным нарушением отрицательной обратной связи гипоталамуса-гипофиза, и выраженной декомпенсацией углеводного обмена с целью оценки сохранности собственной выработки тестостерона [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии. В литературе не представлены исследования, демонстрирующие конкретный уровень гликированного гемоглобина, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена, и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины и при необходимости проводить лечение гипогонадизма. Поэтому допустимо одновременное лечение гипогонадизма наряду с мероприятиями по компенсации углеводного обмена [11, 16, 27].

3.1.2. Медикаментозная терапия

- **Рекомендуется** назначение препаратов тестостерона мужчинам с персистенцией или необратимыми вариантами гипогонадизма (первичный гипергонадотропный, вторичный гипогонадотропный, а также смешанный) с целью замещения низкого уровня тестостерона [28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

- **Рекомендуется** назначение трансдермального препарата тестостерона мужчинам с гипогонадизмом, обусловленным нарушением отрицательной обратной связи гипоталамуса-гипофиза, при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания с целью повышения эффективности лечения основного заболевания и минимизации негативного воздействия на гонадотропную функцию гипофиза [6, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии. Назначение короткодействующих препаратов тестостерона позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона, а также минимизировать риски подавления гонадотропной функции гипофиза [6, 24, 25].

- **Рекомендуется** отдать предпочтение трансдермальным препаратам короткого действия перед инъекционными препаратами длительного действия при инициации терапии мужчинам с целью обеспечения безопасности лечения [30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии. Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления во время терапии [30].

- **Рекомендуется** избегать супрафизиологических уровней тестостерона в крови и восстанавливать сывороточный уровень тестостерона до средне-нормальных значений мужчинам с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** не назначать препараты тестостерона мужчинам с уровнем гематокрита >54%, которым терапия препаратами тестостерона противопоказана, с целью обеспечения безопасности лечения [31–33].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

- **Рекомендуется** не проводить лечение препаратами тестостерона мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной и/или предстательной железы, которым терапия препаратами тестостерона противопоказана, с целью обеспечения безопасности лечения [31, 34–36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии. Взаимосвязь между терапией тестостероном и развитием рака грудной железы не подтверждена достоверными доказательствами [37]. Терапия тестостероном также не повышает риск развития рака предстательной железы [31].

- **Рекомендуется** не проводить лечение препаратами тестостерона мужчинам, которым необходима репродуктивная реабилитация, с целью сохранения сперматогенеза [38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии. Поскольку при экзогенном введении тестостерона возможно подавление сперматогенеза вследствие отрицательной обратной связи в системе «гипоталамус-гипофиз-гонады», при репродуктивной реабилитации пациента (мужском бесплодии) следует рассматривать возможность терапии гонадотропинами или антиэстрогенами, а также использование методов вспомогательных репродуктивных технологий [38]. Рекомендации по использованию этих методов отражены в клинических рекомендациях по мужскому бесплодию.

- **Рекомендуется** не проводить лечение препаратами тестостерона мужчинам с тяжелой застойной сердечной недостаточностью до момента разрешения застойной сердечной недостаточности с целью обеспечения безопасности лечения [32, 39].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения гипогонадизма: трансдермальный тестостерон в виде геля, смесь эфиров тестостерона, раствор тестостерона для внутримышечного введения.

Трансдермальный тестостерон в виде геля (G03BA03)** — препарат первого выбора для лечения гипогонадизма. Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена [30].

- **Рекомендуется** трансдермальный тестостерон в виде геля мужчинам с коморбидными заболеваниями, а также в дебюте терапии с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения [30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии. Препарат применяется ежедневно на кожу. Время оценки уровня тестостерона: через 2–4 ч с момента нанесения геля. Преимущества: равновесная концентрация тестостерона без колебаний, можно быстро отменить. Недостатки: раздражение кожи в месте применения, потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнеров или детей, находящихся в тесном контакте [30].

Смесь эфиров тестостерона (G03BA03)** — препарат для лечения гипогонадизма. Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена [40].

- **Рекомендуется** смесь эфиров тестостерона мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную терапию, либо в случаях ее неэффективности с целью обеспечения непрерывности лечения [40].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии. Препарат применяется внутримышечно, каждые 2–4 недели. Время оценки уровня тестостерона: через 2–4 недели с момента инъекции. Преимущества: средняя продолжительность действия. Недостатки: вариабельность уровня тестостерона, описаны супрафизиологические пики тестостерона в первые дни после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов, редко дистанционные масляные эмболы [40].

Тестостерона раствор для внутримышечного введения (G03BA03) — препарат для лечения гипогонадиз-

ма. Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена [41].

- **Рекомендуется** тестостерона раствор для внутримышечного введения мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную трансдермальную терапию, либо в случаях ее неэффективности с целью обеспечения непрерывности лечения [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии. Препарат применяется внутримышечно, каждые 10–14 недель. Время оценки уровня тестостерона: через 10–14 недель с момента инъекции. Преимущества: редкие инъекции, равновесная концентрация тестостерона после 3–5 инъекций. Недостатки: препарат длительного действия, нельзя быстро отменить, описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1–2 недель после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов [41].

3.2. Хирургическое лечение

Не применяется.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Не применяется.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

- **Рекомендуется** проводить мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, а далее ежегодно всем мужчинам, получающим препараты тестостерона, с целью контроля эффективности лечения [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** определение уровня гематокрита исходно, далее в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, далее ежегодно всем мужчинам, получающим препараты тестостерона, с целью оценки безопасности лечения [42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** проводить коррекцию терапии мужчинам, получающим препараты тестостерона, при повторных значениях гематокрита >54% с целью обеспечения безопасности лечения [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** снижение дозы препарата в случаях использования трансдермальной формы тестостерона, а в случаях использования инъекционных форм — их замена на трансдермальную форму мужчинам, получающим препараты тестостерона, при повышении гематокрита более 54% с целью обеспечения безопасности лечения [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** оценивать состояние предстательной железы путем ультразвукового исследования и/или пальцевого ректального исследования и по показателю общего простат-специфического антигена (ПСА) исходно, далее в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, далее ежегодно мужчинам старше 40 лет, получающим препараты тестостерона, с целью оценки безопасности лечения [35, 36, 45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии. Терапия тестостероном не увеличивает риск рака простаты. Если скрытый рак не обнаружен до начала терапии тестостероном, лечение может его выявить, если отмечается раннее повышение уровня ПСА в течение 6–9 месяцев терапии [45].

- **Рекомендуется** отмена медикаментозной терапии гипогонадизма при выявлении объемных образований в простате или патологическом повышении уровня ПСА мужчинам, получающим препараты тестостерона, с целью обеспечения безопасности лечения [46–48].

Комментарии. При последующем исключении рака простаты терапия может быть возобновлена [46–48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** осмотр грудных желез исходно, в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, далее ежегодно всем мужчинам, получающим препараты тестостерона, с целью оценки безопасности лечения [34, 37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** отменить медикаментозное лечение гипогонадизма при подозрении или выявлении рака грудных желез всем мужчинам, получающим препараты тестостерона, с целью обеспечения безопасности лечения [34, 37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)**6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Помощь амбулаторная. Госпитализация не предусмотрена.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Дополнительной информации, влияющей на течение и исход заболевания/состояния, нет.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен сбор анамнеза и жалоб в эндокринологии	
2	Выполнено визуальное исследование в эндокринологии	
3	Выполнен осмотр грудных желез и половых органов	
4	Выполнено определение общего тестостерона крови	
5	Выполнено определение глобулина, связывающего половые стероиды, при уровне общего тестостерона 8–12 нмоль/л	
6	Выполнен расчет уровня свободного тестостерона при уровне общего тестостерона 8–12 нмоль/л	
7	Выполнен скрининг дефицита тестостерона при висцеральном ожирении и сахарном диабете 2 типа	
8	Выполнен скрининг дефицита тестостерона при ЭД	
9	Выполнено определение уровня ЛГ при выявлении гипогонадизма	
10	Выполнено дифференцирование форм гипогонадизма при выявлении низкого уровня ЛГ	
11	Выполнено определение уровней пролактина и тиреотропного гормона при выявлении гипогонадизма	

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
12	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга при выявлении гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с гиперпролактинемией	
13	Выполнена консультация кардиолога при выявлении гипогонадизма и тяжелой застойной сердечной недостаточности	
14	Выполнено лечение основного заболевания при выявлении гипогонадизма, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады	
15	Выполнено назначение препаратов тестостерона при персистенции или/необратимости гипогонадизма	
16	Достигнуто восстановление уровня тестостерона до средне-нормальных значений	
17	Выполнено исключение пациентов с повышенным уровнем гематокрита, застойной сердечной недостаточностью, раком простаты или грудной железы, а также планирующих репродуктивную реабилитацию	
18	Выполнено наблюдение пациента 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	
19	Выполнено определение уровней гематокрита исходно, далее 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	
20	Проведена коррекция лечения при выявлении уровня гематокрита более 54%	
21	Выполнено определение уровня ПСА (у мужчин старше 40 лет) исходно, далее 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	
22	Выполнено ультразвуковое исследование простаты и/или пальцевое ректальное исследование простаты (у мужчин старше 40 лет) исходно, далее 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	
23	Выполнена отмена препаратов при выявлении или подозрении рака простаты	
24	Выполнен осмотр грудных желез 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	
25	Выполнена отмена препаратов при выявлении или подозрении рака грудной железы	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>.
- 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>
- Agarwal PK, Singh P, Chowdhury S, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian J Endocr Metab*. 2017;21:64-70. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
- Beatrice A, Dutta D, Kumar M, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014;7:481-486. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006;295(11):1288-1299. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
- Роживанов Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин / В кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко Второе издание, исправленное и дополненное. — М.; 2013. — С. 754-775. [Rozhivanov RV. *Endocrine disorders of sexual function in men*. In: Dedov II, Mel'nochenko GA, editors. *Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders*. 2nd ed. Moscow; 2013. P. 754-775. (In Russ.)].
- Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1067-1075. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>
- Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4335-4343. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0401>
- Tan WS, Ng CJ, Khoo E-M, et al. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study). *Aging Male*. 2011;14(4):231-236. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2011.597463>
- Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, et al. Is Low Testosterone Concentration a Risk Factor for Metabolic Syndrome in Healthy Middle-aged Men? *Urology*. 2013;82(4):814-819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2013.06.023>
- Ho C-H, Jaw F-S, Wu C-C, et al. The Prevalence and the Risk Factors of Testosterone Deficiency in Newly Diagnosed and Previously Known Type 2 Diabetic Men. *J Sex Med*. 2015;12(2):389-397. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12777>
- Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(1):104-120. doi: <https://doi.org/10.3275/8061>
- Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;166(1):77-85. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-11-0743>

14. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JAH. Opioid induced hypogonadism. *BMJ*. 2010;341(aug31 1):c4462-c4462. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c4462>.
15. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):221-238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.013>.
16. Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3):14-22.
17. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference Ranges for Testosterone in Men Generated Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in a Community-Based Sample of Healthy Nonobese Young Men in the Framingham Heart Study and Applied to Three Geographically Distinct Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2430-2439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010.3012>.
18. Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids*. 2009;74(6):498-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.01.004>.
19. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):32-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30367-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30367-3).
20. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2009;151:650-661. doi: <https://doi.org/10.1059/0003-4819-151-9-200911030-00150>.
21. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г., Кравцова Н.С. Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №1. — С. 35-37. [Rozhivanov RV, Kurbatov DG, Kravtsova NS. Differential and diagnostic, predictive and therapeutic value of test with clomifene in men with a Hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(1):35-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662135-37>.
22. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3):28-31.
23. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *J Clin Endocr Metab*. 2012;97(5):1554-1562. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3020>.
24. Роживанов Р.В. Эффективная терапия у ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии / В кн. *Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок* / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко — М.; 2013. С. 615-625. [Rozhivanov RV. Effective therapy and errors in treatment of endocrine disorders in andrology. In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Endocrinology. Pharmacotherapy without errors*. Moscow; 2013. P. 615-625. (In Russ.)].
25. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №4. — С. 38-41. [Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Parfenova NS, Savel'eva LV. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu ozhireniyai metabolicheskogo sindroma u muzhchin. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):38-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4877>.
26. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:120-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.031>.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
28. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, et al. Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2011-2016. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0036>.
29. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):280-293. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02339x>.
30. Basaria S, Lakshman KM. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S4466>.
31. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2560-2575. doi: [https://doi.org/10.1210/95\(6\).2560-2575](https://doi.org/10.1210/95(6).2560-2575).
32. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse Events Associated With Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1451-1457. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1451>.
33. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109-122. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1000485>.
34. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Rep*. 2010;24(5):1115-1120. doi: https://doi.org/10.3892/or_00000962.
35. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: A systematic review. *Int J Impot Res*. 2009;21(1):9-23. doi: <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.31>.
36. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate Tissue in Men With Late-Onset Hypogonadism. *JAMA*. 2006;296(19):2351. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.19.2351>.
37. Medras M, Filus A, Jozkow P, et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;96(3):263-265. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9074-y>.
38. Ohlander SJ, Lindgren MC, Lipshultz LI. Testosterone and Male Infertility. *Urol Clin North Am*. 2016;43(2):195-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.006>.
39. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1327-1351. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.950653>.
40. Giagulli VA, Triggiani V, Corona G, et al. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations. *Curr Pharm Des*. 2011;17(15):1500-1511. doi: <https://doi.org/10.2174/138161211796197160>.
41. Moon DG, Park MG, Lee SW, et al. The Efficacy and Safety of Testosterone Undecanoate (Nebido®) in Testosterone Deficiency Syndrome in Korean: A Multicenter Prospective Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(6):2253-2260. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01765.x>.
42. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5):675-685. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-11-0221>.
43. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130(2):174-195. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x>.
44. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Гематологические и урологические аспекты безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №6. — С. 31-35. [Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Hematological and urological aspects of the safety of androgen substitution therapy using long-acting testosterone undecanoate in patients with hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):31-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955631-35>.
45. Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Fajkovic H, et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2019;37(10):637-646. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.007>.
46. Morgentaler A, Morales A. Should Hypogonadal Men With Prostate Cancer Receive Testosterone? *J Urol*. 2010;184(4):1257-1260. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.07.010>.
47. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*. 2004;172(3):920-922. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000136269.10161.32>.
48. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 2007;109(3):536-541. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22438>.

ПРИЛОЖЕНИЕ А1.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

РУКОВОДИТЕЛИ:

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; Researcher ID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

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

АВТОРЫ ТЕКСТА:

***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: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

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

Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор [Armais A. Kamalov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>; eLibrary SPIN: 6609-5468; e-mail: priemnaya@mc.msu.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Халимов Юрий Шакатович, д.м.н., профессор [Yurii Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Андреева Е.Н., д.м.н., профессор, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва

Бабенко А.Ю., д.м.н., Санкт-Петербург

Боголюбов С.В., к.м.н., Москва

Волков С.Н., к.м.н., Москва

Зилов А.В., к.м.н., Москва

Золотоев В.И., д.м.н., профессор, Воронеж

Коган М.И., д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону

Ладыгина Д.О., к.м.н., Москва

Один В.И., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Петунина Н.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Москва

Терехова А.Л., к.м.н., Москва

Хрипун И.А., к.м.н., Ростов-на-Дону

Шестакова М.В., д.м.н., профессор, академик РАН, Москва

Конфликт интересов: отсутствует.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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.

ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-эндокринологи;
2. врачи-урологи;
3. врачи общей практики.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описания клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Порядок обновления клинических рекомендаций.

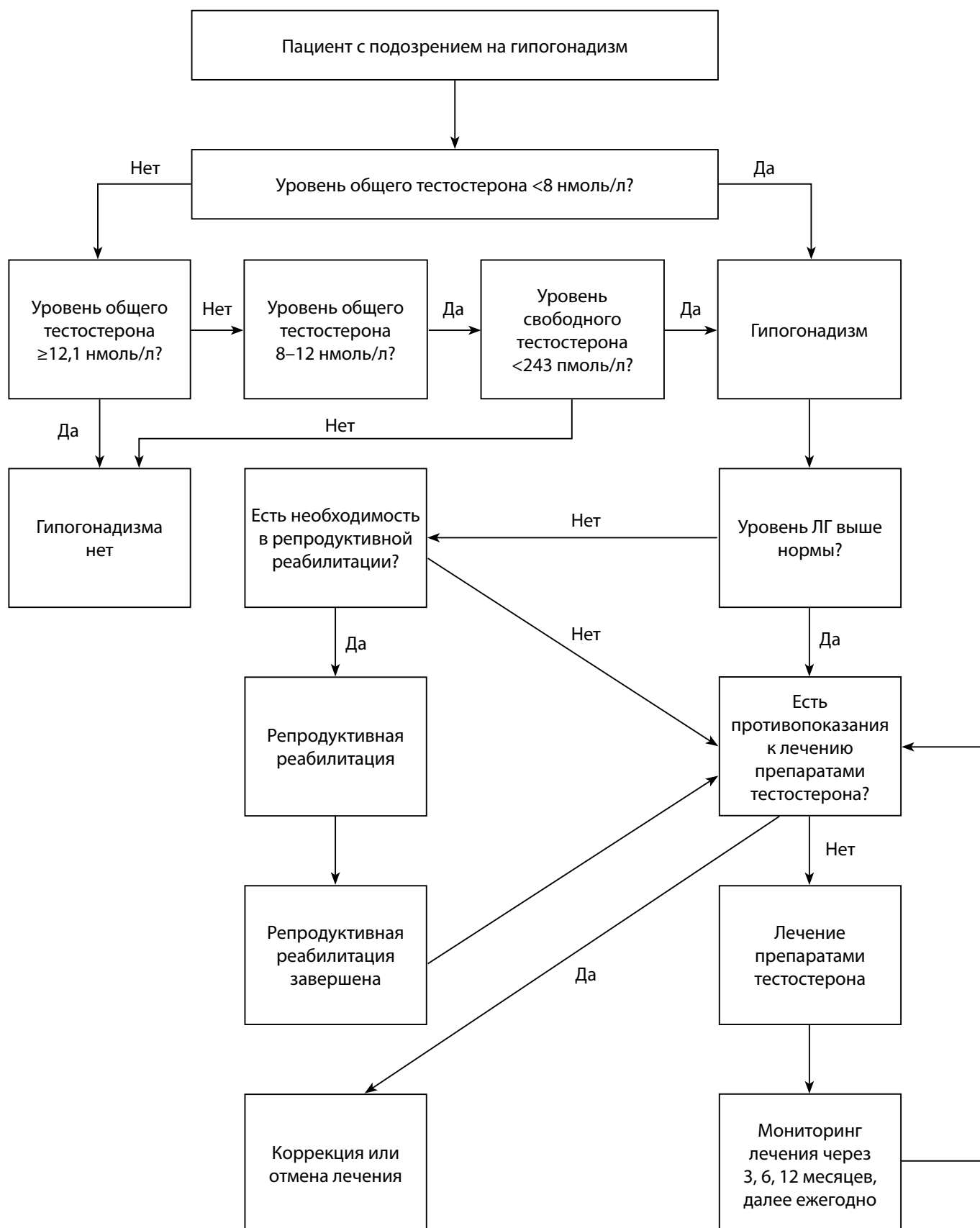
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Не предусмотрены.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.
АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Наряду с врожденными и приобретенными формами заболевания, обусловленными патологией других органов, гипогонадизм может развиваться и у здоровых мужчин (после 30 лет). Практически у каждого мужчины происходит постепенное (на 1–2% в год) снижение концентрации тестостерона в организме. В тот момент, когда концентрация тестостерона оказывается ниже нормальных значений, проявляются клинические симптомы недостаточности тестостерона, к которым относятся: снижение полового влечения, нарушение эрекции, расстройства оргазма, расстройства эякуляции, бесплодие; уменьшение мышечной массы и силы, увеличение количества жировой ткани (ожирение), снижение плотности костной ткани (остеопороз), увеличение грудных желез (гинекомастия), уменьшение количества волос на лице и теле, истончение и атрофия кожи; чувство жара, «приливы», внезапная гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, колебания артериального давления, боли в сердце, головокружение, чувство нехватки воздуха; повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, ухудшение общего самочувствия и снижение работоспособности. Для постановки диагноза синдрома гипогонадизма проводят осмотр (консультацию андролога) и гормональный анализ крови. Методы лечения — терапия препаратами тестостерона. Лечение, как правило, проводят пожизненно. Необходимо как можно раньше начинать лечение, чтобы предотвратить появление симптомов и тяжелых последствий недостатка тестостерона. Гормональная терапия устраняет большинство клинических проявлений гипогонадизма.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Не предусмотрено.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Камалов А.А., Мкртумян А.М., Халимов Ю.Ш., Ворохобина Н.В. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин» // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 496-507. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12817>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtumyan AM, Khalimov YuSh, Vorokhobina NV. Draft of Russian clinical practice guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496-507. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12817>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
в любом почтовом отделении связи.
Индекс издания – 18351**

**Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>**