

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



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

ожирение и метаболизм

134

*Научные
исследования*

180

*Случаи
из практики*

206

*Научные
обзоры*



Научно-практический
журнал

том 19

2 2022

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

CiteScore 2021	1.2
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2021	1,042

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 «Печатные 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 10.08.2022 г.
Подписано в печать 10.09.2022 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

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Куликов Иван Семенович «У околицы»

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

Ожирение и метаболизм

Том 19, №2

Апрель-Июнь

2022

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)
Голимбет В.Е., доктор биол. наук (Москва, Россия)
Григорьян О.Н., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ивашкин В.Т., академик РАН (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)
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 2021	1.2
	SJR 2021	0.137 (Q4)
	SNIP 2021	0.413

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:
Kulikov Ivan Semenovitch "U okolitsy"

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

Obesity and metabolism

Vol. 19, Issue 2

April-June

2022

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)
Mkrtyumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mokrysheva N.G., MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
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)
Treshina 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)
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. (Nizhny Novgorod, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА БЕТА-ГИДРОКСИБУТИРАТА КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕДИАБЕТИЧЕСКИХ ГИПОГЛИКЕМИЙ У ВЗРОСЛЫХ	134	THE FIRST EXPERIENCE OF USING BETA-HYDROXYBUTYRATE ANALYSIS OF CAPILLARY BLOOD IN THE DIAGNOSIS OF NON-DIABETIC HYPOGLYCEMIA IN ADULTS
М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева		Yukina M.Y., Troshina E.A., Nuralieva N.F., Mokrysheva N.G.
СРАВНЕНИЕ ТОЧНОСТИ ОЦЕНКИ ОСНОВНОГО ОБМЕНА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОИМПЕДАНСНЫХ АНАЛИЗАТОРОВ СОСТАВА ТЕЛА И МЕТОДА НЕПРЯМОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ КАЛОРИМЕТРИИ У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ	142	COMPARISON OF THE ACCURACY OF RESTING ENERGY EXPENDITURE ASSESSMENT USING BIOIMPEDANCE ANALYSIS AND INDIRECT RESPIRATORY CALORIMETRY IN CHILDREN WITH SIMPLE OBESITY
П.Л. Окорокров, О.В. Васюкова, О.Б. Безлепкина		Okorokov P.L., Vasyukova O.V., Bezlepkin O.B.
ОЖИРЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	148	OBESITY AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS IN ADOLESCENTS: A PILOT STUDY
Л.В. Рычкова, А.В. Погодина, А.И. Романица, М.В. Савелькаева		Rychkova L.V., Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Savelkaeva M.V.
ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРЫЖЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В РАННИЕ СРОКИ ОЖИРЕНИЯ КРЫС ПРИ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЕ	158	DYSFUNCTIONAL CHANGES IN THE MESENTERIC ARTERIES IN THE EARLY OBESITY OF RATS WITH A HIGH-FAT DIET
М.Н. Панькова		Pankova M.N.
РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ PNPLA3, MBOAT7 И TM6SF2 В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	166	THE ROLE OF POLYMORPHISMS OF PNPLA3, MBOAT7, AND TM6SF2 IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN METABOLIC SYNDROME
О.В. Смирнова, Д.В. Лагутинская		Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V.
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ЮНОШЕЙ	171	PSYCHOLOGICAL, MORPHOLOGICAL AND DIETIC ASPECTS OF VIOLATIONS OF FOOD BEHAVIOR OF YOUNG PEOPLE
О.В. Филатова, Е.В. Куцева, И.Ю. Воронина		Filatova O.V., Kutseva E.V., Voronina I.Y.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
ЛЕЧЕНИЕ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО СИНДРОМА ОКРЕОТИДОМ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	180	TREATMENT OF ACTH-ECTOPIC SYNDROME WITH LONG-ACTING OCTREOTIDE: EFFECTIVE CONTROL OF DISEASE ACTIVITY
Р.М. Гусейнова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, М.С. Шеремета, Е.Г. Пржиялковская		Guseinova R.M., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Sheremeta M.S., Przhialkovskaya E.G.
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРОВ ГОРМОНА РОСТА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ФОРМЕ АКРОМЕГАЛИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	189	EXPERIENCE OF TREATMENT WITH A GROWTH HORMONE RECEPTOR ANTAGONIST IN PATIENTS WITH HEREDITARY FORM OF ACROMEGALY: CLINICAL CASES
Л.К. Дзеранова, А.В. Доровских, Е.А. Пигарова, Е.Г. Пржиялковская, А.С. Шутова, М.И. Евлоева, А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко		Dzeranova L.K., Dorovskikh A.V., Pigarova E.A., Przhialkovskaya E.G., Shutova A.S., Yevloyeva M.I., Grigoriev A.Y., Azizyan V.N., Ivashchenko O.V.
ДИГИДРОТАХИСТЕРОЛ: НЕОПРАВДАНЫЙ ВЫБОР В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА	198	DIHYDROTACHYSTEROL: A BAD CHOICE IN THE TREATMENT OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM
Е.С. Авсиевич, Е.В. Ковалева, А.М. Горбачева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева		Avsievich E.S., Kovaleva E.V., Gorbacheva A.M., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.
ОБОЗРЫ		REVIEWS
ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ НА ФОНЕ COVID-19 И ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ	206	ENDOCRINE DISORDERS IN THE BACKGROUND OF COVID-19 AND POSTCOVID SYNDROME
А.В. Климчук, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Я.В. Дворянчиков		Klimchuk A.V., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Dvoryanchikov Y.V.
POSSIBLE WEIGHT REGAIN MANAGERMENTS AFTER BARIATRIC SURGERY	213	POSSIBLE WEIGHT REGAIN MANAGERMENTS AFTER BARIATRIC SURGERY
М.К. Ardekani, V.A. Lacy, S. Eshghjoo, T. Anbara		Ardekani M.K., Lacy V.A., Eshghjoo S., Anbara T.
ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОНЕНТА В МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ	224	PSYCHOTHEAPEUTIC COMPONENT IN A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF OBESITY
Л.М. Рудина		Rudina L.M.
КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕСТОСТЕРОНА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГИПОГОНАДИЗМЕ У МУЖЧИН	233	CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL BASIS OF THE USE OF TESTOSTERONE DRUGS FOR HORMONAL REPLACEMENT THERAPY FOR HYPOGONADISM IN MEN
Н.И. Волкова, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Ю.С. Дегтярева		Volkova N.I., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Degtyareva Y.S.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА БЕТА-ГИДРОКСИБУТИРАТА КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕДИАБЕТИЧЕСКИХ ГИПОГЛИКЕМИЙ У ВЗРОСЛЫХ



© М.Ю. Юкина*, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Диагностический порог β -гидроксибутирата (БГБ) на фоне гипогликемии при инсулиноме разработан для венозной крови много лет назад, когда отсутствовали альтернативные возможности измерения кетонов. В работах ряда авторов, в основном на пациентах с сахарным диабетом, выявлены различия при измерении данного показателя в венозной и капиллярной крови, но результаты оказались противоречивыми. Более того, ранее данное исследование на территории Российской Федерации в диагностике недиабетических гипогликемий (НДГ) у взрослых не применялось.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность метода определения БГБ в капиллярной крови и его место в диагностике НДГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В экспериментальное одномоментное сравнительное исследование включены пациенты с подозрением на НДГ, которым проводилась стандартная проба с длительным голоданием. Уровень БГБ капиллярной крови определялся каждые 6 ч на фоне пробы с голоданием и при ее завершении.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На основании результатов пробы с голоданием участники ($n=154$) разделены на группы: с гиперинсулинемическим вариантом НДГ и ИФРомой ($n=98$; группа 1), с гипоинсулинемическим вариантом НДГ/отсутствием НДГ ($n=56$; группа 2). При сравнении уровня БГБ на фоне завершения голодания между группами 1 и 2 получены значимые различия ($p<0,001$). По данным ROC-анализа, исследование БГБ для определения гипер- и гипоинсулинемического вариантов гипогликемии характеризуется отличным качеством модели ($AUC=99,1\%$ [$98,0\%$; $100,0\%$]). Определено, что максимальной диагностической точностью метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л (Se 98,0%, Sp 96,4%, PPV 98,0%, NPV 96,4%, Ac 97,4%). Превышение диагностического порога БГБ впервые зафиксировано через сутки голодания; в этой же точке определена значимая разница при сравнении показателей БГБ в двух последовательных измерениях (между 18 ч и 24 ч).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование БГБ капиллярной крови является высокочувствительным и высокоспецифичным дополнительным методом дифференциальной диагностики вариантов НДГ. Диагностический порог БГБ капиллярной крови, позволяющий дифференцировать гипер- и гипокетонемический варианты НДГ, составляет $\leq 1,4$ ммоль/л. Инициировать контроль БГБ в крови целесообразно не ранее чем через 18 ч от начала пробы с голоданием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недиабетические гипогликемии; β -гидроксибутират; гипогликемический синдром; кетоны.

THE FIRST EXPERIENCE OF USING BETA-HYDROXYBUTYRATE ANALYSIS OF CAPILLARY BLOOD IN THE DIAGNOSIS OF NON-DIABETIC HYPOGLYCEMIA IN ADULTS

© Marina Yu. Yukina*, Ekaterina A. Troshina, Nurana F. Nuralieva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The diagnostic threshold of β -hydroxybutyrate (BHB) at the moment of hypoglycemia in insulinoma was developed for venous blood many years ago, when there were no alternative ways to measure ketones. Number of works, mainly on patients with diabetes mellitus, found differences in the measurement of this indicator in venous and capillary blood, but the results were contradictory. Moreover, this study was not previously used in the diagnosis of non-diabetic hypoglycemia (NDH) in adults on the territory of the Russian Federation.

AIM: To estimate the effectiveness of the method for determining BHB in capillary blood and its place in the diagnosis of NDH.

MATERIALS AND METHODS: We conducted an experimental, cross-sectional, comparative study and included patients with suspected NDH who underwent a standard fast test. The BHB level in capillary blood was determined every 6 hours during the fast test and at its completion.

RESULTS: Based on the results of the fast test, the participants ($n=154$) were divided into groups: with hyperinsulinemic variant of NDH and IFRoma ($n=98$; group 1), with hypoinsulinemic variant of NDH /absence of NDH ($n=56$; group 2). When comparing the level of BHB at the moment of fasting completion, significant differences were obtained between groups 1 and 2 ($p<0,001$). According to the ROC analysis, the determination of BHB for differentiation the hyper- and hypoinsulinemic variants of hypoglycemia is characterized by excellent quality of model ($AUC=99,1\%$ [$98,0\%$; $100,0\%$]). The BHB determination in capillary blood has the maximum diagnostic accuracy at a cut-off point of ≤ 1.4 mmol/L (Se 98.0%, Sp 96.4%, PPV 98.0%, NPV 96.4%, Ac 97.4%). Exceeding the diagnostic threshold of BHB was first recorded after 24h of fasting; at the same point, a significant difference was determined when comparing BHB indicators between two consecutive measurements (between 18h and 24h).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: The BHB determination in capillary blood is a highly sensitive and highly specific additional method for the differential diagnosis of NDH variants. The diagnostic threshold for BHB of capillary blood, which allows differentiating hyper- and hypoketonemic variants of NDH, is ≤ 1.4 mmol / L. It is advisable to initiate control of BHB in the blood no earlier than 18 hours after the start of the fast test.

KEYWORDS: non-diabetic hypoglycemia; β -hydroxybutyrate; hypoglycemic syndrome; ketones.

ОБОСНОВАНИЕ

Недиабетическая гипогликемия (НДГ) определяется как клиническое состояние у пациентов без сахарного диабета, при котором уровень глюкозы в венозной крови составляет <3 ммоль/л, в большинстве случаев сопровождающееся специфическими симптомами. НДГ может быть симптомом целого ряда заболеваний и состояний. Для уточнения причины НДГ проводятся соответствующие диагностические тесты [1]. Особенности лечения зависят от причины НДГ.

В целом гипогликемию можно разделить на два основных варианта: гиперинсулинемический (опосредованный инсулином) и гипоинсулинемический (независимый от инсулина). Инсулин-опосредованная гипогликемия наблюдается при инсулиноме и автономной гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы (микроаденоматоз) [1, 2], при преднамеренном приеме секретагогов инсулина (например, препаратов сульфонилмочевины и глинидов) [3], инсулиновом аутоиммунном синдроме и у постбариатрических пациентов [1].

Гипоинсулинемическая НДГ может регистрироваться при приеме алкоголя, печеночной, почечной и надпочечниковой недостаточности, тяжелом сепсисе, опухолях, продуцирующих инсулиноподобные факторы роста 2 (ИФРома). Важно отметить, что лекарственная гипогликемия (за исключением антигипергликемических препаратов), гипогликемия при врожденных нарушениях метаболизма глюкозы и секреции инсулина, а также гипогликемия, вызванная введением инсулина, в зависимости от конкретного случая, могут регистрироваться как на фоне относительно высокого уровня инсулина, так и супрессированного [1].

В большинстве случаев, как и у здоровых лиц на фоне длительного голодания, гипоинсулинемическая гипогликемия протекает на фоне кетоза вследствие запуска липолиза (кетотическая). Во время длительного голодания кетоновые тела (ацетоацетат, β -гидроксибутират (БГБ) и ацетон), продукты окисления жирных кислот в печени, могут легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и обеспечивать дополнительный источник энергии для головного мозга. У здоровых индивидуумов вне голодания уровни циркулирующих кетонов низкие (0–0,5 ммоль/л), однако во время длительного голодания могут повышаться до 7–8 ммоль/л [4].

Инсулин обладает антикетогенным действием и при его избытке даже при длительном голодании уровни БГБ в плазме крови остаются менее 2,7 ммоль/л. Примечательно, что инсулиноподобный фактор роста 2 (и его предшественник), так же, как и инсулин, обладает антикетогенным эффектом, поэтому у пациентов с ИФРомой можно наблюдать некетотическую гипоинсулинемическую гипогликемию [1].

Таким образом, определение кетонов имеет важное значение в дифференциальной диагностике вариантов

НДГ. Согласно последним клиническим рекомендациям Endocrine Society от 2009 г., исследование БГБ показано всем пациентам с подозрением на НДГ [1]. Исследователи клиники Майо определили диагностический порог БГБ в сыворотке на фоне гипогликемии для диагностики инсулиномы $\leq 2,7$ ммоль/л, который обладает 100% чувствительностью и специфичностью [5]. Однако данный диагностический критерий разработан для венозной крови (сыворотки или плазмы) много лет назад, когда отсутствовали альтернативные возможности измерения кетонов. В последние годы, в первую очередь для пациентов с сахарным диабетом, появились портативные устройства для самостоятельного измерения не только глюкозы, но и кетонов в капиллярной крови. В работах ряда авторов, в основном на пациентах с сахарным диабетом, выявлены различия при измерении данного показателя в венозной и капиллярной крови, но результаты оказались противоречивыми [6, 7].

Важно заметить, что ранее данное исследование на территории Российской Федерации в диагностике НДГ у взрослых не применялось. Учитывая тот факт, что НДГ является достаточно редкой патологией, приобретение медицинским учреждением диагностических наборов для определения БГБ в венозной крови является, по нашему мнению, нерентабельным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность метода исследования БГБ в капиллярной крови и его место в диагностике НДГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ, обследованные в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Время исследования. С января 2017 по декабрь 2021 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения включены пациенты с подозрением на НДГ.

Критерии включения: мужской и женский пол; возраст 18 лет и старше; подозрение на НДГ: симптомы/признаки гипогликемии (сердцебиение, тремор, возбуждение, потливость, чувство голода, парестезии, поведенческие нарушения, выраженная слабость, спутанность сознания, судороги и кома), купирующиеся после перорального или парентерального поступления углеводов, и/или зарегистрирован низкий уровень глюкозы капиллярной или венозной крови (менее 3 ммоль/л

минимум однократно или 3,9–3,0 ммоль/л минимум двукратно).

Критерии исключения: острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния (декомпенсация ХСН, ХБП, легочная и печеночная недостаточности); тяжелые психические заболевания; прием препаратов, обладающих гипергликемическим эффектом (аналоги соматостатина, глюкокортикоиды, диазоксид, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы протеинкиназы).

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

Использован сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым экспериментальным одномоментным одновыборочным сравнительным.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем участникам проводилась стандартная проба с длительным голоданием (максимально до 72 ч). При завершении пробы исследовались уровни глюкозы, инсулина, С-пептида и проинсулина сыворотки крови. Уровень БГБ капиллярной крови определялся каждые 6 ч на фоне пробы с голоданием и при ее завершении. Кроме того, после ночного голодания производился забор крови для определения инсулина и глюкозы для расчета индекса HOMA-IR.

Методы

Проба с голоданием выполнялась в соответствии с общепринятым алгоритмом.

Биохимический и гормональные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Забор крови производился в вакуумные пробирки с инертным гелем и этилендиаминтетрауксусной кислотой. Полученные пробы центрифугировались не позднее чем через 15 минут после забора с использованием центрифуги Eppendorf 5810R при температуре 4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и затем поступали в работу. Исследование глюкозы, инсулина, С-пептида, проинсулина осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Индекс массы тела (ИМТ; индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м²). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) рассчитан индекс HOMA-IR: $HOMA-IR = (инсулин \times глюкоза) / 22,5$.

Количественное определение БГБ капиллярной крови осуществлялось с помощью системы FreeStyle Optium и соответствующих тест-полосок (производитель Abbott Diabetes Care Inc.; диапазон определяемых концентраций БГБ составляет 0,0–8,0 ммоль/л). С этой целью производилось введение тест-полоски в глюкометр до упора. При помощи прокалывающего устройства получали каплю крови из боковой поверхности пальца пациента и подносили ее к зоне белого цвета на конце тест-поло-

ски. После впитывания крови в тест-полоску удерживали каплю на зоне белого цвета до появления звукового сигнала. Далее ожидали появления второго сигнала и результата на дисплее.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения: Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал, а также минимальное и максимальное значение (в отношении отдельных параметров). Для выявления связи между параметрами определялся коэффициент корреляции Спирмена. С целью сравнения количественных данных двух независимых выборок применялся однофакторный дисперсионный анализ (при нормальном распределении признака) или критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального), качественных признаков — тест Хи-квадрат. ROC-анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения Microsoft Excel XLSTAT. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №1 заседания локального этического комитета от 27.01.2016 г.).

Все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных результатов пробы с длительным голоданием участники ($n=154$) разделены на группы: с гиперинсулинемическим вариантом НДГ и ИФРомой ($n=98$; группа 1), с гипоинсулинемическим вариантом НДГ/отсутствием НДГ ($n=56$; группа 2). Количество женщин и мужчин составило 117 и 37 соответственно, средний возраст обследуемых — 47 лет (диапазон от 19 до 80 лет). Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц и сравнение групп 1 и 2 приведены в табл. 1.

При сравнении уровня БГБ на фоне завершения голодания получены значимые различия между группами 1 и 2 (рис. 1).

Учитывая тесную связь кетогенеза с показателями углеводного обмена, а соответственно и с массой тела пациента, проведена оценка корреляции уровня БГБ и инсулина/С-пептида/проинсулина при завершении пробы, а также индекс HOMA-IR (пациент с ИФР-омой в данном анализе исключен, так как гипокетонемия у него обусловлена действием не инсулина, а ИФР). Кроме того, проведена оценка корреляции уровня БГБ и длительности пробы с голоданием (табл. 2).

По данным ROC-анализа (рис. 2), исследование БГБ для определения гипер- и гипоинсулинемического вариантов гипогликемии характеризуется отличным качеством модели.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов и сравнительный анализ

	n	Длительность голодания, ч	БГБ при завершении голодания, ммоль/л
Группа 1	98	11,5 [3,0; 16,0]*	0,2 [0,1; 0,3]
Инсулинома	96	11,5 [3,0; 16,0]	0,2 [0,1; 0,3]
Врожденный гиперинсулинизм	1	40,8	1,1
ИФРома	1	8	0
Группа 2	56	72 [72; 72]	4,8 [3,5; 5,6]
НДГ не подтверждена	48	72 [72; 72]	4,8 [3,2; 5,6]
Наследственное нарушение метаболизма глюкозы	8	72 [42; 72]	4,8 [4,0; 6,5]
$p_{\text{группа1 vs группа2}}$	-	<0,001	<0,001

Примечание. *Me [Q1; Q3].

БГБ — β -гидроксibuтират; НДГ — недиабетическая гипогликемия; ИФРома — опухоль, продуцирующая инсулиноподобные факторы роста 2.

Таблица 2. Корреляции между уровнем БГБ при завершении пробы с голоданием с прочими показателями

	Группа 1+2	Группа 1	Группа 2
НОМА-IR (n=99)	-0,272	-0,315	-0,442
ИМТ, кг/м ²	-0,431	-0,251	-0,320
Инсулин, мкЕд/мл	-0,782	-0,471	-0,297
С-пептид, нг/мл	-0,789	-0,526	NS
Проинсулин, пмоль/л (n=86)	-0,626	NS	NS
Длительность голодания, ч	0,832	0,490	NS

Примечание. NS — не значимо; ИМТ — индекс массы тела.

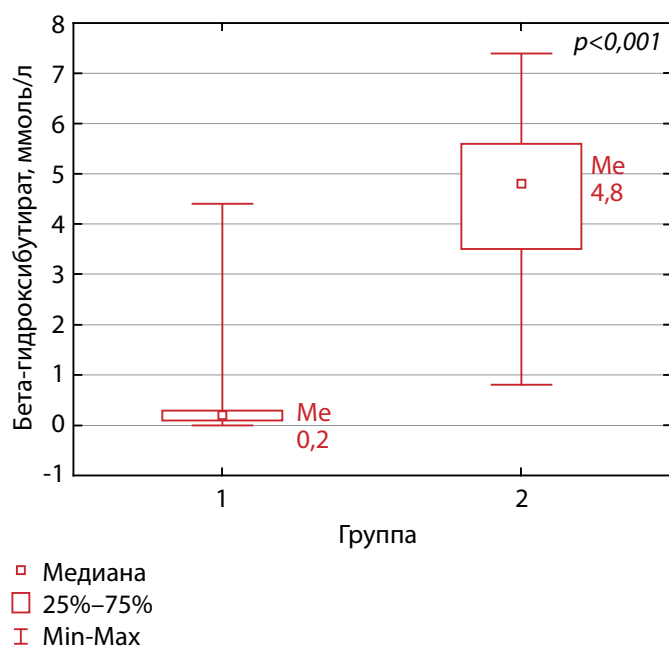


Рисунок 1. Уровень БГБ при завершении пробы с голоданием в группах 1 и 2.

Figure 1. The level of beta-hydroxybutyrate at the end of the fasting test in groups 1 and 2.

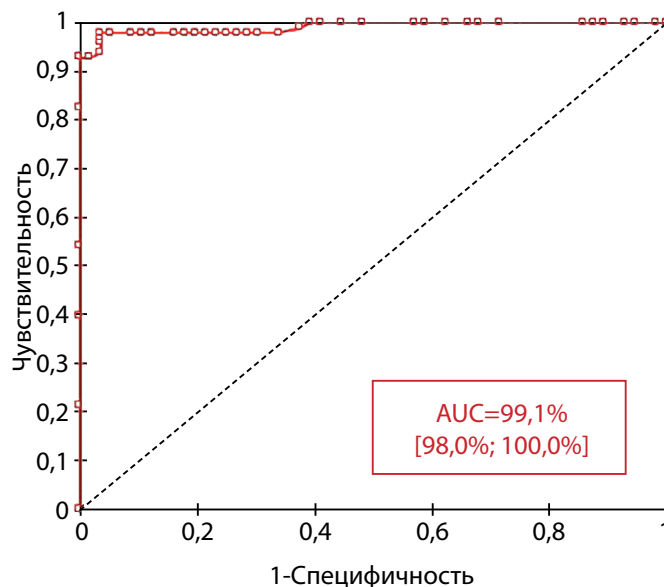


Рисунок 2. ROC-кривая прогностической ценности уровня БГБ при завершении голодания для диагностики варианта НДГ.

Figure 2. The ROC-curve of predictive value of the beta-hydroxybutyrate level at the end of fasting for the diagnosis of the variant of non-diabetic hypoglycemia.

Определено, что максимальной диагностической точностью метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л в сравнении с порогом $\leq 2,7$ ммоль/л (табл. 3).

В группах проведен анализ ложноотрицательных результатов БГБ с учетом отрезных точек для венозной и капиллярной крови. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц и сравнение групп приведены в табл. 4.

С целью уточнения длительности голодания, при котором определение БГБ будет наиболее эффективным, 49 участникам исследования показатель был исследован каждые 6 ч в ходе теста (результаты представлены в табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты во многом согласуются с данными других авторов [5, 8–13]. Так, у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией и у больного с ИФРомой медиана уровня БГБ составила $\leq 2,7$ ммоль/л (0,2 [0,1; 0,3]), а у пациентов с гипоинсулинемической гипогликемией и у здоровых — $> 2,7$ ммоль/л (4,8 [3,5; 5,6]).

В рамках поиска факторов, которые могли оказать влияние на различия в уровне БГБ между группами, нами проведен ряд корреляционных анализов. Мы выявили отрицательную корреляционную связь между уровнем БГБ и показателем ИМТ. Эти данные согласуются с результатами других авторов [14]: предполагается,

Таблица 3. Диагностическая точность исследования БГБ при завершении голодания при различных отрезных точках, %

БГБ при завершении голодания	Se, 95% ДИ	Sp, 95% ДИ	PPV	NPV	Ac
$\leq 1,4$ ммоль/л	98,0 [92,3; 99,8]	96,4 [87,0; 99,6]	98,0	96,4	97,4
$\leq 2,7$ ммоль/л	98,0 [92,3; 99,8]	82,1 [69,9; 90,1]	90,6	95,8	92,2

Примечание. БГБ — β -гидроксibuтират; ДИ — доверительный интервал; Se — чувствительность; Sp — специфичность; PPV — прогностическая ценность положительного результата; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата; Ac — точность.

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов и сравнительный анализ ложноотрицательных результатов

	n	БГБ при завершении голодания $> 2,7$ ммоль/л, n (%)	БГБ при завершении голодания $> 1,4$ ммоль/л, n (%)
Группа 1	98	2 (2)	2 (2)
Инсулинома	96	2 (2)	2 (2)
Врожденный гиперинсулинизм	1	0	0
ИФРомы	1	0	0
Группа 2	56	47 (84)	54 (96)
НДГ не подтверждена	48	40 (83)	47 (98)
Наследственное нарушение метаболизма глюкозы	8	7 (88)	7 (88)
$p_{\text{группа1 vs группа2}}$	-	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. БГБ — β -гидроксibuтират.

Таблица 5. Показатели БГБ в ходе пробы с голоданием в группах 1 и 2

Группа	БГБ, ммоль/л												$P_{1,2}$
	6 ч	12 ч	18 ч	24 ч	30 ч	36 ч	42 ч	48 ч	54 ч	60 ч	66 ч	72 ч	
1	0,1 (0,0; 0,5), [0,0; 0,3]*	0,2 (0,0; 1,1), [0,1; 0,3]	0,2 (0,0; 1,4), [0,1; 0,4]	0,3 (0,1; 0,6), [0,3; 0,4]	0,4 (0,0; 1,2), [0,3; 0,9]	0,4 (0,3; 0,6), [0,3; 0,6]	0,8 (0,4; 1,1), [0,4; 1,1]**	3,0 (1,5; 4,4), [1,5; 4,4]**	2,8***	2,8***	4,3***	-	18 vs 24: 0,044
2	0,3 (0,1; 0,7), [0,2; 0,4]	0,2 (0,1; 1,2), [0,1; 0,3]	0,4 (0,1; 0,8), [0,2; 0,5]	0,7 (0,1; 1,9), [0,4; 1,1]	0,8 (0,2; 2,2), [0,4; 1,4]	1,1 (0,2; 4,9), [0,6; 2,5]	2,7 (0,2; 5,6), [0,9; 3,1]	2,8 (0,5; 5,6), [1,0; 4,1]	3,1 (0,8; 6,4), [1,7; 4,4]	3,3 (0,7; 6,6), [2,3; 4,8]	4,1 (0,9; 5,7), [2,7; 4,8]	4,8 (0,8; 6,7), [3,7; 5,6]	18 vs 24: 0,008; 66 vs 72: 0,034

Примечание.

*Me (min, max), [Q1; Q3].

**N=2.

***N=1.

БГБ — β -гидроксibuтират.

¹ Проводилось сравнение между двумя последовательными измерениями.

² Указаны только при значимых отличиях.

что снижение продукции БГБ при избыточной массе тела обусловлено нарушением β -окисления жирных кислот. Так же, как и Buffet A. и соавт. [15], мы обнаружили отрицательную корреляционную связь между уровнем БГБ и гормонами (инсулином, С-пептидом и проинсулином) в момент завершения пробы. Отсутствие корреляционной связи между уровнем БГБ и проинсулином в группе 1 при отдельном анализе (в отличие от общей когорты), возможно, обусловлено более независимым от гликемии уровнем данного прогормона (в отличие от С-пептида и инсулина), а в группе 2 — небольшим числом пациентов, которым проведено такое исследование ($n=21$). Наличие положительной корреляции с длительностью голодания в группе 1, несмотря на супрессирующий эффект инсулина, является проявлением физиологического адаптационного механизма в ответ на депривацию пищи [16]. С учетом того, что в общей выборке корреляционная связь БГБ как с инсулином, так и с С-пептидом определенно усиливается в сравнении с группой 1, возможно, отсутствие значимой корреляции в группе 2 объясняется недостаточным числом пациентов.

По данным проведенного нами ROC-анализа, исследование БГБ для уточнения варианта гипогликемии характеризуется высокой прогностической ценностью: AUC 99,1% [98,0%; 100,0%]. Кроме того, определено, что максимальной диагностической точностью метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л, а не $\leq 2,7$ ммоль/л (97,4% против 92,2%). Таким образом, наше исследование показало, как и работа Armer J. и соавт. [7], что для капиллярной крови пороговые значения БГБ будут более низкими по сравнению с венозной. Важно также отметить, что исследование диагностической эффективности БГБ капиллярной крови в диагностике НДГ, как и сравнительного анализа данного показателя в капиллярной и венозной крови на подобной когорте пациентов, ранее в мире не проводилось (в большинстве случаев на выборке пациентов с сахарным диабетом).

С учетом определения новой отрезной точки для БГБ капиллярной крови, в группах проведен анализ ложноотрицательных результатов. Так, у большинства пациентов с инсулиномой (98%), а также у больного с ИФРомой уровень БГБ на фоне гипогликемии составлял $\leq 1,4$ ммоль/л. Единичные случаи превышения данного значения у пациентов с инсулиномой на фоне пробы с голоданием также ранее описаны в литературе [15, 17, 18]. Schneider D.A. и соавт. в публикации клинического случая предположили, что высокий уровень БГБ может быть обусловлен наличием у пациента инсулинорезистентности [17]. Однако данная гипотеза в настоящем исследовании не подтверждена: в обеих группах определялась значимая отрицательная корреляционная связь.

Также высокий уровень БГБ на фоне гипогликемии описан у пациентов с рецидивом эндогенного гиперинсулинизма после парциальной панкреатэктомии, что, наиболее вероятно, обусловлено снижением инсулинемии и, соответственно, ингибирующего действия на кетогенез [15]. Однако необходимо отметить, что в нашем исследовании у всех пациентов с рецидивом инсулиномы после резекции поджелудочной железы отмечалась супрессия БГБ.

Превышение диагностического порога 1,4 ммоль/л в нашем исследовании отмечалось у двух пациентов с инсулиномой. Данные пациенты (женщины 43 (**N1**) и 44 (**N2**) лет с длительностью голодания 51 и 64 ч, уровнем БГБ 4,4 и 4,3 ммоль/л соответственно) имели множественные опухоли поджелудочной железы с мультигормональной секрецией в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа: у **N1** — инсулин, панкреатический полипептид (ПП), глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП1); у **N2** — инсулин, ПП. Примечательно, что у **N1** также отмечалась супрессия соматостатина (согласно данным, полученным на животных моделях, БГБ стимулирует секрецию соматостатина в нормальной ткани поджелудочной железы [19]). Также недавно выявлено увеличение уровня ГПП1 под действием БГБ [20]. Какой-либо связи между гиперсекрецией ПП и БГБ, по данным литературы, не обнаружено.

Необходимо отметить еще одну особенность пациента **N1** — наличие патогенной мутации гена *ABCC8*, описанной при врожденном гиперинсулинизме. Мнения экспертов относительно диагностического порога БГБ на фоне гипогликемии при данном заболевании в детской когорте пациентов расходятся [21, 22]. У другого пациента в нашем исследовании с генетически подтвержденным диагнозом врожденного гиперинсулинизма уровень БГБ в момент гипогликемии был супрессирован и составил 1,1 ммоль/л.

Другие авторы предполагают, что у пациентов с гиперкетонемической гипогликемией профиль секреции инсулиномы схож с таковым нормальных β -клеток поджелудочной железы [15]. Мы сравнили уровень инсулина при завершении голодания у пациентов **N1** и **N2** (12,9 и 3,65 мкЕ/мл), участников с неподтвержденной НДГ — формально с нормальными β -клетками поджелудочной железы (2,8 [1,5; 5,3] мкЕ/мл) — и пациентов с инсулиномой и гипокетонемической гипогликемией (25,1 [13,9; 38,9] мкЕ/мл). Между участниками с неподтвержденной НДГ и пациентами **N1** и **N2** значимых отличий действительно не получено ($p=0,206$), тогда как между пациентами **N1** и **N2** и пациентами с инсулиномой и гиперкетонемической гипогликемией выявлены различия на уровне статистической тенденции ($p=0,081$). С учетом малочисленности выборки пациентов с инсулиномой и гиперкетонемической гипогликемией, однозначных выводов в настоящее время сделать невозможно, требуется дальнейшее накопление данных.

Таким образом, причиной повышения БГБ у пациентов с инсулиномой, на наш взгляд, может являться именно мультигормональная секреция опухолей. Получение подобных результатов должно насторожить врача на предмет наличия у пациента наследственного синдрома, ассоциированного с инсулиномой и другими нейроэндокринными новообразованиями.

Так же, как и в ранее опубликованных работах [5, 8, 9, 12–13], у большинства здоровых индивидуумов и у пациентов с гипоинсулинемическим вариантом НДГ, не опосредованным действием ИФР, уровень БГБ на фоне гипогликемии составлял $>2,7$ ммоль/л: диагностическое повышение зафиксировано в 84% случаев. А при применении отрезной точки 1,4 ммоль/л увеличилась специфичность метода (диагностическое повышение зафиксировано в 96% случаев). Так, ложноположительный

результат определялся только в двух случаях: у участника с неподтвержденной НДГ и инсулинорезистентностью, что согласуется с полученными нами данными об отрицательной корреляционной связи индекса НОМА-IR с уровнем БГБ, и у пациента с глутаровой ацидурией 2-го типа атипичного (мягкого) течения. Как известно, при глутаровой ацидурии 2-го типа развивается дефицит переносчиков и ферментов, в норме обеспечивающих окисление жирных кислот, что приводит к снижению синтеза АТФ, избыточному накоплению в органах липидов и нарушению глюконеогенеза с развитием гипогликемии (как правило, гипокетотической) [23].

Значительный интерес представляют данные в отношении изменения показателей БГБ в ходе пробы с голоданием. Подобное исследование проводилось только Service F.J. и соавт. в 2005 г. [8], при этом авторы исследовали БГБ в сыворотке. В данной работе, включавшей 55 участников, впервые диагностический уровень БГБ зафиксирован на 12 ч пробы. В нашем исследовании превышение диагностического порога БГБ (как $>2,7$ ммоль/л, так и $>1,4$ ммоль/л) впервые зафиксировано через сутки голодания; в этой же точке определена значимая разница при сравнении показателей БГБ при двух последовательных измерениях (между 18 ч и 24 ч). С учетом этих данных, а также принимая во внимание физиологические особенности запуска кетогенеза при отсутствии поступления глюкозы (начиная с 12–16 ч голодания [16]), представляется целесообразным исследовать БГБ у пациентов с длительностью пробы не ранее чем через 18 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование БГБ капиллярной крови является высокочувствительным и высокоспецифичным дополнительным методом дифференциальной ди-

агностики вариантов НДГ; инициировать контроль БГБ в крови целесообразно не ранее чем через 18 ч от начала пробы с голоданием. Диагностический порог БГБ капиллярной крови, позволяющий дифференцировать гипер- и гипокетонемические варианты НДГ, отличается от такового в венозной крови и составляет $\leq 1,4$ ммоль/л (Se 98,0%, Sp 96,4%, PPV 98,0%, NPV 96,4%, Ac 97,4%). Превышение данного уровня при завершении голодания у пациентов с гиперинсулинемическим вариантом НДГ может свидетельствовать о мультигормональной гиперсекреции в рамках наследственного синдрома. Уровень БГБ $\leq 1,4$ ммоль/л при завершении голодания у пациентов с гипоинсулинемическим вариантом НДГ может свидетельствовать о наличии определенных врожденных нарушений метаболизма глюкозы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Мокрышева Н.Г. и Трошина Е.А. — члены редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Юкина М.Ю. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, анализ данных литературы, написание текста статьи; Нуралиева Н.Ф. — проведение обследования участникам исследования, сбор материала, подготовка статьи к публикации; Трошина Е.А. — утверждение концепции исследования, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — утверждение концепции исследования и финального 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

1. 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>
2. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):450-457. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148171>
3. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegrì F. Update on strategies limiting iatrogenic hypoglycemia. *Endocr Connect.* 2015;4(3):R37-R45. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-15-0044>
4. Nedoboy PE, Cohen M, Farnham MM-J. Slow but Steady—The Responsiveness of Sympathoadrenal System to a Hypoglycemic Challenge in Ketogenic Diet-Fed Rats. *Nutrients.* 2021;13(8):2627. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082627>
5. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1069-1073. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2031>
6. Norgren J, Sindi S, Sandebring-Matton A, et al. Capillary blood tests may overestimate ketosis: triangulation between three different measures of β -hydroxybutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(2):E184-E188. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00454.2019>
7. Armer J, Hunt N, Kaushal K, et al. Limitations to using point of care blood ketone testing to monitor DKA treatment. *Pract Diabetes.* 2013;30(9):380-383. doi: <https://doi.org/10.1002/pdi.1818>
8. Service FJ, O'Brien PC. Increasing Serum Betahydroxybutyrate Concentrations during the 72-Hour Fast: Evidence against Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4555-4558. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0033>
9. O'Brien T, O'Brien PC, Service FJ. Insulin surrogates in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):448-451. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8345050>
10. Chammas N, Teale J, Quin J. Insulinoma: how reliable is the biochemical evidence? *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* 2003;40(6):689-693. doi: <https://doi.org/10.1258/000456303770367315>
11. Popa SG, Ungureanu BS, Săftoiu A, et al. Pitfalls in diagnosing a pancreatic neuroendocrine tumor: a case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1495-1502.
12. Garla V, Sonani H, Palabindala V, et al. Non-islet Cell Hypoglycemia: Case Series and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:316. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00316>
13. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, Igf-2, And Hypoglycemia: Insights From The Clinic, The Laboratory, And The Historical Archive. *Endocrine Reviews.* 2013;34(6):798-826. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1033>
14. Vice E, Privette JD, Hickner RC, Barakat HA. Ketone body metabolism in lean and obese women. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2005;54(11):1542-1545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.05.023>
15. Buffet A, Vezzosi D, Maiza JC, et al. Increased plasma β -hydroxybutyrate levels during the fasting test in patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(1):91-97. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0020>

16. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(1):51-76. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064916>
17. Schneider DA, Zare M, Behnia F, et al. Biochemical and Clinical Features of Insulinoma in a Patient with Turner Syndrome. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6809479>
18. Wiesli P, Spinas G, Pfammatter T, et al. Glucose-induced hypoglycaemia. *Lancet.* 2002;360(9344):1476. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11475-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11475-9)
19. Hermansen K. Stimulatory effect of beta-hydroxybutyrate on the release of somatostatin from the isolated pancreas of normal and streptozotocin-diabetic dogs. *Diabetes.* 1982;31(3):270-274. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.31.3.270>
20. Zhang Z, Liang X, Tong L, et al. The Metabolite β -Hydroxybutyrate of *Lactobacillus Plantarum* YZX21 Improves Type 2 Diabetes By Promoting Intestinal Secretion of GLP-1. *Preprint.* 2021. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-850464/v1>
21. Ferrara C, Patel P, Becker S, et al. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;168:212-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.045>
22. de León DD, Stanley CA. Determination of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):763-769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.06.005>
23. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета // *Медицинский совет.* — 2018. — Т. 168. — №4. — С. 66-73. [Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. Genetically determined causes of hypoglycemic syndrome in adults without diabetes. *Med Couns.* 2018;168(4):66-73. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-66-73>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [**Marina Yu. Yukina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: endo-yukina@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nnurana@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.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: nm70@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Первый опыт применения анализа бета-гидроксибутирата капиллярной крови в диагностике недиабетических гипогликемий у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т. 19. — №2. — С. 134-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12822>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The first experience of using beta-hydroxybutyrate analysis of capillary blood in the diagnosis of non-diabetic hypoglycemia in adults. *Obesity and metabolism.* 2022;19(2):134-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12822>

СРАВНЕНИЕ ТОЧНОСТИ ОЦЕНКИ ОСНОВНОГО ОБМЕНА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОИМПЕДАНСНЫХ АНАЛИЗАТОРОВ СОСТАВА ТЕЛА И МЕТОДА НЕПРЯМОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ КАЛОРИМЕТРИИ У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© П.Л. Окороков*, О.В. Васюкова, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. При планировании рациона питания у детей с ожирением необходима оценка основного обмена. Золотым стандартом определения уровня основного обмена является метод непрямой респираторной калориметрии. В настоящее время биоимпедансные анализаторы состава тела все чаще стали использоваться в клинической практике для оценки энергозатрат в покое, в том числе у детей с ожирением. Однако точность подобной оценки остается неясной.

Цель. Определить точность оценки основного обмена с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела у детей с конституционально-экзогенным ожирением по сравнению с эталонным методом — непрямой респираторной калориметрией.

Методы. Всем детям проведена оценка основного обмена с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела по формуле Harris–Benedict и методом непрямой респираторной калориметрии с последующей оценкой сопоставимости методов с помощью анализа Бланда–Альтмана.

Результаты. В исследование включены 320 детей в возрасте от 7 до 17 лет с конституционально-экзогенным ожирением. Уровень основного обмена, рассчитанный при проведении биоимпедансного анализа состава тела, был в среднем на 232 ккал ниже фактического. Выявлен существенный разброс средней разницы (190 до 297 ккал), а также большой разброс границ согласия (от -448 до 912 ккал) исследуемых показателей. Значение основного обмена, рассчитанное по формуле Harris–Benedict в среднем соответствует фактическому, а разброс средней разницы варьирует от -27 до 38 ккал. Однако обращает на себя внимание большой разброс границ согласия от -598 до 588 ккал, указывающий на высокую индивидуальную вариабельность энергозатрат покоя.

Заключение. Биоимпедансные анализаторы состава тела недооценивают уровень основного обмена у детей с ожирением и по точности существенно уступают расчетной формуле Harris–Benedict. Учитывая значительные расхождения по точности оценки и высокую индивидуальную вариабельность, биоимпедансные анализаторы состава тела не могут рассматриваться в качестве альтернативы проведению непрямой респираторной калориметрии для оценки основного обмена при ожирении у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детское ожирение; основной обмен; биоимпедансный анализ, непрямая калориметрия.

COMPARISON OF THE ACCURACY OF RESTING ENERGY EXPENDITURE ASSESSMENT USING BIOIMPEDANCE ANALYSIS AND INDIRECT RESPIRATORY CALORIMETRY IN CHILDREN WITH SIMPLE OBESITY

© Pavel L. Okorokov*, Olga V. Vasyukova, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: Assessment of resting energy expenditure (REE) is necessary for the formation of a diet for obesity patients. The «gold standard» for assessment of resting energy expenditure (REE) is indirect respiratory calorimetry. Currently, bioimpedance analyzers are increasingly being used in clinical practice to assess energy consumption at rest, including in obese children. However, the accuracy of such an assessment remains unclear.

AIMS: To determine the accuracy of the assessment of resting energy expenditure using bioimpedance analysis in children with simple obesity compared with indirect respiratory calorimetry.

MATERIALS AND METHODS: Resting energy expenditure was assessed by bioimpedance analysis, Harris-Benedict formula and indirect respiratory calorimetry in all obese children. Comparability of methods was assessed using the Bland-Altman analysis.

RESULTS: The study included 320 children aged 7 to 17 years with simple obesity. Resting energy expenditure assessed by bioimpedance analysis was on average 232 kcal lower than the actual. A significant CI (-448 to 912 kcal) was revealed, as well as a large LOA from -514 to 979 kcal. REE calculated by the Harris-Benedict formula on average corresponded to the actual one, and CI varied from -38 to 27 kcal. However, large LOA from -514 to 979 kcal, indicating a high individual variability of resting energy consumption.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSIONS: Bioimpedance analyzers underestimate REE in obese children compared to indirect respiratory calorimetry and the Harris-Benedict formula. Given the significant discrepancies in the accuracy of REE assessment, bioimpedance analysis cannot be considered as an alternative to indirect respiratory calorimetry to assess resting energy in children with simple obesity.

KEYWORDS: pediatric obesity; basal metabolism; bioimpedance analysis; indirect calorimetry.

ОБОСНОВАНИЕ

Важнейшей составляющей лечения ожирения является диетотерапия, а оценка основного обмена необходима при планировании рациона питания [1]. Золотым стандартом оценки энергозатрат покоя является непрямая респираторная калориметрия, однако, учитывая существенные временные и финансовые затраты на ее проведение, в клинической практике в настоящее время все активнее стали использоваться биоимпедансные анализаторы состава тела [2, 3]. Однако точность данных анализаторов в оценке основного обмена при ожирении, в том числе у детей, остается неуточненной, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ

Определение точности оценки основного обмена с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела у детей с конституционально-экзогенным ожирением по сравнению с эталонным методом — непрямой респираторной калориметрией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: в исследование включались дети с конституционально-экзогенным ожирением в возрасте от 7* до 17 лет.

Критерии исключения: гипоталамические, синдромальные или моногенные формы ожирения.

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном обследовании в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с февраля 2020 г. по октябрь 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Антропометрические измерения включали: измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ оценивался для конкретного возраста и пола и представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Всем пациентам проводилась оценка уровня основного обмена с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела, методом непрямой респираторной калориметрии и по формуле Harris-Benedict (1919 г.).

* В связи с техническими сложностями при проведении респираторной калориметрии.

Основной исход исследования

В качестве основных конечных точек исследования были приняты следующие параметры: средняя разница значений (bias), границы согласия (95% LOA) и стандартное отклонение от средней разницы значений (SD of bias) уровня основного обмена, оцененного с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела, по формуле Harris-Benedict и методом непрямой респираторной калориметрии.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных конечных точек исследования были приняты следующие параметры: средняя разница значений (bias), границы согласия (95% LOA) и стандартное отклонение от средней разницы значений (SD of bias) уровня основного обмена, оцененного различными биоимпедансными анализаторами состава тела.

Анализ в подгруппах

Всех участников исследования разделили на две подгруппы по используемому для оценки основного обмена биоимпедансному анализатору состава тела. В первой подгруппе использовался анализатор Tanita BC-418 (Япония); во второй — InBody 770 (Южная Корея).

Методы регистрации исходов

Диагностика ожирения (SDS ИМТ $\geq$ 2,0) проводилась согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения, основанным на нормативах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Расчетные показатели основного обмена биоимпедансными анализаторами Tanita BC-418 (Япония) и InBody 770 (Южная Корея) определялись при анализе композиционного состава тела, а также по формуле Harris-Benedict (1919 г.). Фактическая оценка уровня основного обмена проводилась методом непрямой респираторной калориметрии на метаболографе Quark RMR (Cosmed, Италия). Исследование выполнялось утром, натощак, в условиях покоя и температурного комфорта (температура в помещении 22–26 °C), в течение 15 мин в положении пациента лежа. Данные, полученные в первые 5 мин, исключались из последующего анализа, а оценка основного обмена проводилась по достижении устойчивого состояния не менее 10 мин.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен 12.02.2020 г. локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №2 от 12.02.2020 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 10.0). Так как большинство изучаемых показателей имело приближенно-нормальное распределение, все данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения. Анализ соответствия оценки основного обмена с помощью биоимпедансного анализа состава тела и формулы Harris–Benedict данным, полученным при проведении непрямой респираторной калориметрии, проводился по методике Бланда и Альтмана [4]. В ходе анализа рассчитывалась средняя разница значений (bias), которая характеризует систематическое расхождение результатов, и границы согласия (95% Limits of Agreement; LOA), характеризующие разброс значений, а также стандартное отклонение от средней разницы значений (SD of bias).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование включены 320 детей (149 мальчиков, 171 девочек) с ожирением (SDS ИМТ $3,2 \pm 0,6$) в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст $14 \pm 2,6$ года).

В первую подгруппу вошли 250 детей (113 мальчиков, 137 девочек; средний возраст $13,8 \pm 2,7$ года) с простым ожирением (SDS ИМТ $3,3 \pm 0,58$). Вторую подгруппу составили 70 детей (36 мальчиков, 34 девочки; средний возраст $14,1 \pm 2,1$ года) с конституционально-экзогенным ожирением (SDS ИМТ $3,2 \pm 0,67$). Исследуемые подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и SDS ИМТ.

Основные результаты исследования

Средние значения основного обмена у детей с ожирением по данным непрямой респираторной калориметрии и при проведении биоимпедансного анализа состава тела составили 2043 ± 466 и 1811 ± 345 ккал/сут соответственно.

Анализ Бланда–Альтмана продемонстрировал, что уровень основного обмена, рассчитанный при проведении биоимпедансного анализа состава тела, был в среднем на 232 ккал меньше фактического (рис. 1). Обращает на себя внимание существенный разброс средней разницы при расчете основного обмена методом биоимпедансного анализа, варьировавший от 190 до 278 ккал. Также выявлен большой разброс границ согласия от -448 до 912 ккал.

Средние значения основного обмена у детей с ожирением по данным непрямой респираторной калориметрии и при оценке по формуле Harris–Benedict составили 2043 ± 466 и 2038 ± 459 ккал/сут соответственно.

При проведении анализа по Бланду–Альтману выявлено, что средний уровень основного обмена, рассчитанный по формуле Harris–Benedict, соответствовал фактическому (рис. 2). Разброс средней разницы при расчете основного обмена с помощью формулы также был незначительным и варьировал от -27 до 38 ккал. Однако обращает на себя внимание большой разброс границ согласия от -598 до 588 ккал, указывающий на высокую индивидуальную вариабельность определяемого показателя.

При определении точности оценки энергетического обмена покоя в зависимости от пола выявлено, что

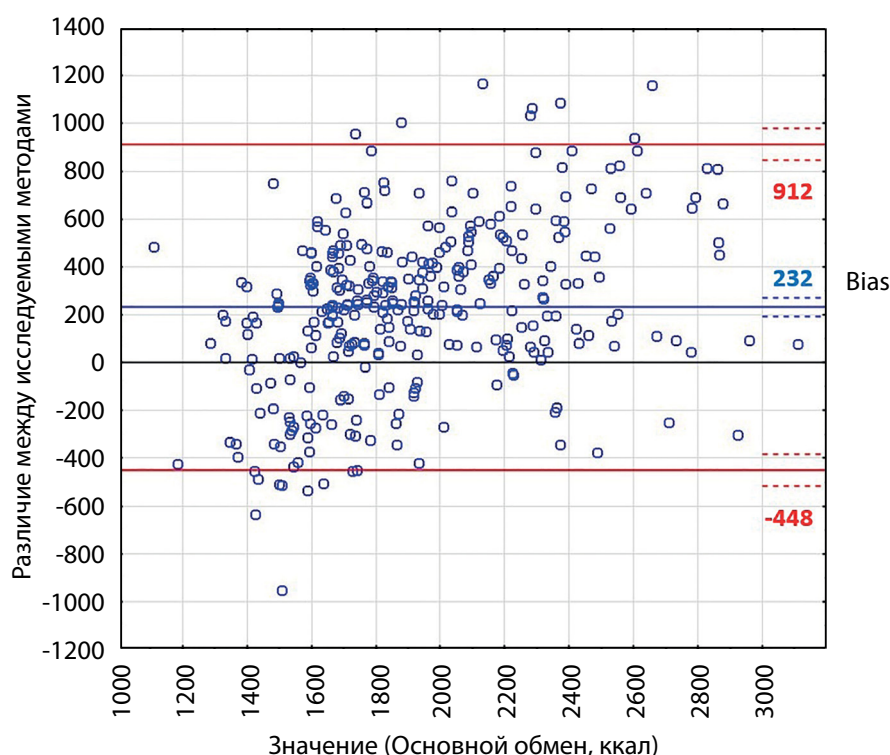


Рисунок 1. Результаты анализа Бланда–Альтмана для рассчитанного по данным биоимпедансного анализа и фактического значений основного обмена.

Примечание. Bias — средняя разница значений.

Figure 1. Bland-Altman plot for interrater agreement analysis (resting energy expenditure calculated by bioimpedance analysis and indirect respiratory calorimetry).

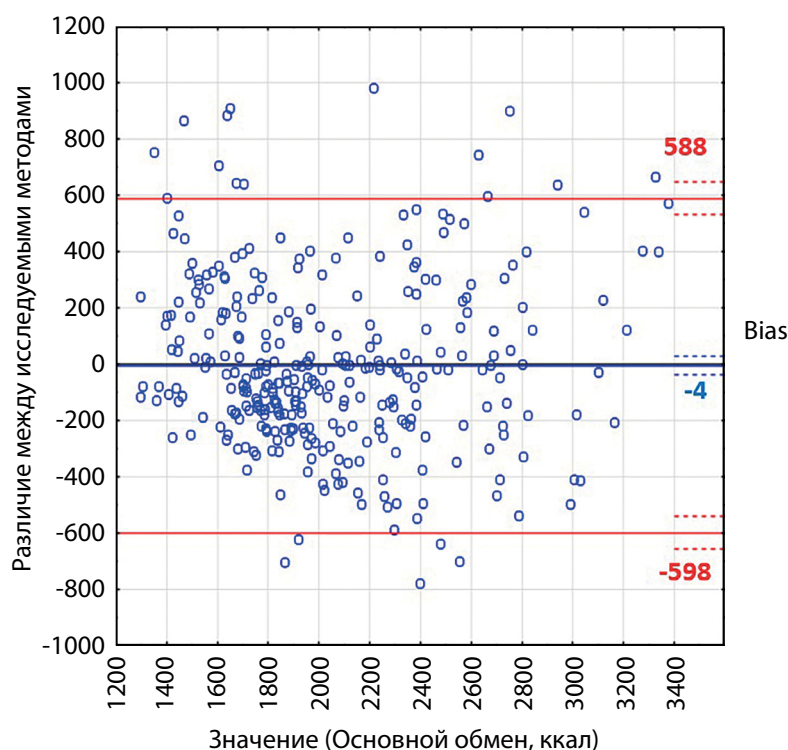


Рисунок 2. Результаты анализа Бланда–Альмана для рассчитанного по формуле Harris–Benedict и фактического значений основного обмена.

Примечание. Bias — средняя разница значений

Figure 2. Bland-Altman plot for interrater agreement analysis (resting energy expenditure calculated by Harris–Benedict equation and indirect respiratory calorimetry).

биоимпедансные анализаторы состава тела существенно недооценивают уровень основного обмена как у мальчиков (bias=285 ккал; SD of bias: 224; 346), так и у девочек (bias=185 ккал; SD of bias: 138; 232). Также выявлен большой разброс границ согласия как у мальчиков (от -452 до 1024 ккал), так и у девочек (от -428 до 799 ккал), указывающий на высокую индивидуальную вариабельность определяемого показателя.

Дополнительные результаты исследования

Анализ по Бланту–Альману выявил, что оба биоимпедансных анализатора состава тела недооценивают уровень основного обмена у детей с ожирением, однако степень недооценки во 2-й подгруппе (анализатор InBody770) существенно превышает таковую в 1-й (анализатор Tanita BC-418) (табл. 1).

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не зафиксировано. Проведение биоимпедансного анализа состава тела и исследование основного обмена

методом непрямой респираторной калориметрии являются неинвазивными диагностическими методами, а их проведение не сопровождалось ухудшением самочувствия или другими жалобами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Современные биоимпедансные анализаторы состава тела существенно недооценивают уровень основного обмена у детей с конституционально-экзогенным ожирением как в сравнении с золотым стандартом (непрямой калориметрией), так и при сравнении с расчетной формулой Harris–Benedict.

Обсуждение основного результата исследования

Тощая масса вносит наиболее значительный вклад в вариабельность основного обмена у детей с ожирением [5, 6]. По данным А. Johnstone и соавт. тощая масса объясняет 60% вариабельности основного обмена, в то время как жировая — только 6–7% [5]. В проведен-

Таблица 1. Результаты анализа Бланда–Альмана для рассчитанного по данным различных биоимпедансных анализаторов и фактического значений основного обмена

	Первая подгруппа (n=250)	Вторая подгруппа (n=70)
Основной обмен		
Bias	151	518
SD of bias	191 и 111	587 и 449
95% LOA	846; -542	1204; -166

Примечания. Bias — средняя разница значений; SD of bias — стандартное отклонение от средней разницы значений; LOA — границы согласия.

ном нами ранее исследовании энергетического обмена в покое у детей с ожирением продемонстрировано, что увеличение количества жировой массы на 1 кг повышает основной обмен на 5,4 ккал/сут, а набор 1 кг тощей массы — на 22,9 ккал/сут [6].

Биоимпедансный анализ в настоящее время широко используется в клинической практике для оценки композиционного состава тела, в том числе у детей с ожирением. Программное обеспечение большинства приборов позволяет определять уровень основного обмена, для расчета которого используются формулы, включающие полученные при проведении биоимпедансного анализа показатели тощей и жировой массы, а также пол и возраст пациента. Наиболее распространенными формулами, учитывающими содержание тощей массы в организме, являются формулы Katch-McArdle и Cunningham, которые на практике чаще используются для оценки основного обмена у лиц, активно занимающихся спортом [7].

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что биоимпедансные анализаторы существенно недооценивают уровень основного обмена у детей с ожирением. Одной из причин подобных расхождений может являться тот факт, что большинство расчетных формул и математических алгоритмов, используемых для определения основного обмена, разработано на здоровой популяции без ожирения. Так, в работе G. Bedogni и соавт. на большой когорте, включившей 2037 детей и подростков с простым ожирением и 389 худых сверстников, продемонстрировано, что наличие ожирения снижает точность оценки основного обмена с использованием наиболее часто применяемых в педиатрии расчетных формул [8]. Развитие ожирения приводит к закономерному увеличению содержания жировой ткани в организме, однако изменения тощей массы при наборе веса могут носить разнонаправленный характер. Так, для подростков с морбидным ожирением характерно большее количество тощей массы по сравнению со сверстниками с менее выраженным ожирением [9]. Особый интерес в настоящее время представляет феномен «skinny fat» у детей — состояние, при котором дети без ожирения (с нормальным SDS IMT) имеют избыточное содержание жировой и недостаточное количество тощей массы в организме [10, 11]. Наличие подобных особенностей композиционного состава тела ассоциировано с уменьшением минеральной плотности костной ткани в подростковом возрасте [10] и повышением сердечно-сосудистых рисков, сохраняющихся при динамическом наблюдении в течение минимум 7 лет [11].

Степень увеличения тощей массы на фоне прогрессирования ожирения является крайне вариабельной величиной, зависящей от характера питания, уровня повседневной физической активности, наличия гормональных нарушений и других факторов. Кроме того, все вышеперечисленные факторы могут непосредственно влиять на интенсивность основного обмена. Так, умеренное уменьшение калорийности суточного рациона питания приводит к снижению основного обмена, а повышение двигательной активности или калорийности рациона — к увеличению энергозатрат в покое [7, 12]. Биоимпедансный анализ состава тела не учитывает уровень физической активности и нутритивный статус исследуемого пациента, что может существенно влиять на точность оценки основного обмена с помощью биоимпедансных анализаторов.

К настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют исследования, посвященные изучению точности оценки основного обмена с помощью биоимпедансного анализа состава тела по сравнению с методом непрямой респираторной калориметрии у детей с ожирением.

Резюме дополнительных результатов исследования

Независимо от модели прибора биоимпедансный анализ недооценивает фактический уровень основного обмена, определенный методом непрямой респираторной калориметрии.

Обсуждение дополнительных результатов исследования

В различных моделях биоимпедансных анализаторов состава тела используют разные математические алгоритмы (расчетные формулы) для оценки уровня основного обмена. Учитывая, что большинство производителей данного оборудования не раскрывают используемые математические алгоритмы, невозможно проанализировать, что является причиной столь существенного расхождения в оценке основного обмена разными моделями биоимпедансных анализаторов состава тела.

Ограничения исследования

К основному недостатку следует отнести малое количество детей в возрасте от 7 до 10 лет, включенных в исследование, что обусловлено техническими сложностями при проведении непрямой респираторной калориметрии в данной возрастной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные биоимпедансные анализаторы состава тела существенно недооценивают уровень основного обмена у детей с ожирением и не могут рассматриваться в качестве альтернативы непрямой респираторной калориметрии для оценки метаболизма покоя.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР: «Новые подходы к персонализированному лечению ожирения у детей на основе исследований энергетического обмена, функционального резерва бета-клеток, секреции адипокинов, миокинов и специфических шаперонов», регистрационный номер АААА-А20-120011790172-9.

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

Участие авторов. Окорочков П.Л. — разработка протокола исследования, сбор материала, проведение непрямой респираторной калориметрии, обработка и интерпретация результатов, подготовка рукописи; Васюкова О.В. — проведение непрямой респираторной калориметрии, критическая интерпретация результатов, редактирование текста; Безлепкина О.Б. — критическая интерпретация результатов, утверждение финального текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Seagle HM, Strain GW, Makris A, Reeves RS; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc.* 2009 Feb;109(2):330-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.11.041>.
2. Fullmer S, Benson-Davies S, Earthman CP, et al. Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(9):1417-1446.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.04.003>.
3. Marra M, Cioffi I, Sammarco R, et al. Are Raw BIA Variables Useful for Predicting Resting Energy Expenditure in Adults with Obesity? *Nutrients.* 2019;11(2):216. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11020216>.
4. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8(2):135-160. doi: <https://doi.org/10.1177/096228029900800204>.
5. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, et al. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):941-948. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.5.941>.
6. Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением // *Вопросы детской диетологии.* — 2019. — Т. 17. — №3. — С. 5-9. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Shiryayeva TY. Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity. *Vopr Det Dietol.* 2019;17(3):5-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>.
7. Выборная К.В., Соколов А.И., Кобелькова И.В., и др. Основной обмен как интегральный количественный показатель интенсивности метаболизма // *Вопросы питания.* — 2017. — Т. 86. — №5. — С. 5-10. [Vybornaia KV, Sokolov AI, Kobel'kova IV, et al. Basal metabolic rate as an integral indicator of metabolism intensity. *Vopr Det Dietol.* 2017;86(5):5-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00069>.
8. Bedogni G, Bertoli S, De Amicis R, et al. External Validation of Equations to Estimate Resting Energy Expenditure in 2037 Children and Adolescents with and 389 without Obesity: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2020;12(5):1421. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12051421>.
9. Окорочков П.Л., Васюкова О.В. Особенности композиционного состава тела и основного обмена у подростков с морбидным ожирением // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* — 2021. — Т. 100. — №4. — С. 216-221. [Okorokov PL, Vasyukova OV. Features of body composition and basal metabolic rate in adolescents with morbid obesity. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(4):216-221. (In Russ.)].
10. Olafsdottir AS, Torfadottir JE, Arngrimsson SA. Health Behavior and Metabolic Risk Factors Associated with Normal Weight Obesity in Adolescents. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161451. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161451>.
11. Wiklund P, Törmäkangas T, Shi Y, et al. Normal-weight obesity and cardiometabolic risk: A 7-year longitudinal study in girls from prepuberty to early adulthood. *Obesity.* 2017;25(6):1077-1082. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21838>.
12. Cameron JD, Sigal RJ, Kenny GP, et al. Body composition and energy intake — skeletal muscle mass is the strongest predictor of food intake in obese adolescents: The HEARTY trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(6):611-617. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0479>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Окорочков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 6989-2620; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; e-mail: pokorokov@gmail.com

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD]; eLibrary SPIN: 6432-3934; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepina, MD]; eLibrary SPIN: 3884-0945; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepina@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Безлепкина О.Б. Сравнение точности оценки основного обмена при использовании биоимпедансных анализаторов состава тела и метода непрямой респираторной калориметрии у детей с конституционально-экзогенным ожирением // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т. 19. — №2. — С. 142-147. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12823>

TO CITE THIS ARTICLE:

Okorokov P.L., Vasyukova O.V., Bezlepina O.B. Comparison of the accuracy of resting energy expenditure assessment using bioimpedance analysis and indirect respiratory calorimetry in children with simple obesity. *Obesity and metabolism.* 2022;19(2):142-147. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12823>

ОЖИРЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Л.В. Рычкова, А.В. Погодина*, А.И. Романица, М.В. Савелькаева

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Обоснование. Исследования, посвященные связи ожирения и функциональных расстройств кишечника, выполненные в разных возрастных группах, предоставляют противоречивые результаты. Остается неясным, в каком возрасте и под влиянием каких факторов происходит переход от свойственной детям с ожирением склонности к запорам к диарее, характеризующей взрослых пациентов с этим заболеванием.

Цель. Установить факторы, связанные с консистенцией стула как суррогатным маркером транзита по толстой кишке у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное поперечное исследование. Выборка формировалась сплошным методом из числа подростков 11–17 лет с ожирением. Социально-демографические характеристики, особенности образа жизни и питания оценивали с помощью анкетирования. Симптомы со стороны кишечника — с помощью анкетирования и опроса. Консистенцию кала оценивали при помощи Бристольской шкалы форм стула. Определяли содержание в сыворотке крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, холестерина, глюкозы, гликированного гемоглобина, лептина, инсулина. О наличии инсулинорезистентности судили по величине индекса HOMA-IR.

Результаты. В исследование были включены 110 подростков с ожирением. Из них 69,1% имели патологическую консистенцию кала, с преобладанием форм, характеризующих замедленный транзит по толстой кишке (49,1%). О преобладании неоформленного стула сообщили 5,5% пациентов. Сочетание разных форм стула (неустойчивый стул) описали 14,5% подростков.

Твердый стул был свойственен подросткам из неполных семей и подросткам, редко употребляющим молочные продукты. Наличие неоформленного стула ассоциировалось с инсулинорезистентностью.

Заключение. Большинство подростков с ожирением, не предъявляющих активных абдоминальных жалоб, имеют признаки нарушения транзита по толстой кишке, что требует направленного диагностического поиска со стороны врача. При запорах оправданной является коррекция диеты. Необходимо проведение исследований, направленных на глубокое изучение кишечной микробиоты как возможного связующего звена между ожирением и диареей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; функциональные расстройства кишечника; запор; инсулинорезистентность; дети; подростки; кишечный транзит.

OBESITY AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS IN ADOLESCENTS: A PILOT STUDY

© Lyubov V. Rychkova, Anna V. Pogodina*, Anastasya I. Romanitsa, Marina V. Savelkaeva

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

BACKGROUND: Studies of the relationship between obesity and functional bowel disorders, carried out in different age groups, provide conflicting results. It remains unclear what factors are responsible for the transition from a tendency to constipation in children to a tendency to diarrhea in adults with obesity.

AIM: To establish factors related to stool consistency as a surrogate marker of colon transit in adolescents with obesity.

MATERIALS AND METHODS: A single-center observational cross-sectional study was carried out. We consecutively recruited adolescents, aged 11–17 years with obesity. Socio-demographic characteristics, lifestyle and nutritional characteristics were assessed using questionnaires. Bowel symptoms were assessed using questionnaires and interviews. Stool consistency was assessed using the Bristol Stool Form Scale. Serum concentrations of ALT, AST, bilirubin, cholesterol, glucose, HbA1c, leptin, and insulin were determined. The HOMA-IR index was used to determine insulin resistance.

RESULTS: One hundred and ten adolescents with obesity were enrolled in the study. Of these, 69.1% had a pathological consistency of feces, with the prevalence of forms characterizing delayed gut transit (49.1%). The predominance of loose stools was reported by 5.5% of patients. The combination of different forms of stool (unstable stool) was described by 14.5% of adolescents. Hard stools were common among adolescents from single-parent families and adolescents who rarely consume dairy products. The presence of loose stools has been associated with insulin resistance.

CONCLUSION: Most obese adolescents who do not have abdominal complaints have colon transit disorders. Medical professionals should actively ask these patients about stool frequency and properties. With constipation, dietary correction is justified. Research is needed to investigate in-depth gut microbiota as a possible link between obesity and diarrhea.

KEYWORDS: obesity; functional bowel disorders; constipation; insulin resistance; children; adolescents; gut transit.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированную с ним сопутствующую патологию [1]. Ожирение нарушает деятельность практически всех органов и систем человеческого организма, становясь по мере прогрессирования источником дополнительных материальных затрат не только для индивидуума, но и для общества в целом. В силу того, что ожирение является алиментарно-зависимым заболеванием, его связь с гастроинтестинальными нарушениями представляется очевидной. О коморбидности ожирения с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит, болезни желчного пузыря, неалкогольная жировая болезнь печени, давно и хорошо известно [1, 2]. Вместе с тем ассоциации ожирения с функциональными расстройствами кишечника (ФРК) привлекли внимание исследователей лишь в последние десятилетия и в настоящее время активно изучаются. Анализ доступной литературы представляет весомые доказательства связи между ожирением и диареей во взрослой популяции [3, 4]. Она может объясняться особенностями питания, пищевого поведения, изменениями в метаболизме желчных кислот, измененной кишечной микробиотой. Подчеркивая сложность патофизиологии хронической диареи, связанной с ожирением, некоторые авторы предлагают рассматривать ее как новую нозологию, обозначаемую как «метаболическая диарея» и требующую мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению больных [5].

Интересно, что большинство педиатрических исследований предоставляет противоположные результаты, свидетельствуя о связи ожирения с запорами [6]. Это несоответствие может объясняться физиологическими возрастными изменениями кишечного транзита, обусловленными профилем нейропептидов кишечника, количеством и объемом интерстициальных клеток Кахаля, особенностями микробиологического пейзажа. На каком этапе и в силу каких причин происходит смена направления ассоциации между ожирением и паттерном функционирования толстой кишки, остается неясным, но результаты исследования когорты по году рождения в Новой Зеландии ($n=980$) свидетельствуют о том, что связь между индексом массы тела (ИМТ) и диареей существует уже в 26-летнем возрасте [4].

Все вышесказанное обосновывает важность проведения педиатрических исследований, раскрывающих связь между ожирением и ФРК. Такие исследования, с одной стороны, будут способствовать определению факторов, важных для понимания ранних истоков метаболической диареи и формирования подходов к ее профилактике. Также они позволят установить факторы, связанные с запорами у детей с ожирением, поскольку существующие исследования не позволяют дать однозначного ответа на этот вопрос.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить факторы, связанные с консистенцией стула как суррогатным маркером транзита по толстой кишке у подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Настоящее исследование было проведено на базе клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск.

Время исследования. Включение участников в исследование проводилось в период с декабря 2016 г. по июль 2018 г.

Изучаемые популяции

Критерии включения: возраст 11–17 лет 11 мес 28 дней; SDS ИМТ $\geq 2,0$; наличие информированного согласия подростка старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие острых и обострение хронических заболеваний; симптоматические, ятрогенные, моногенные и синдромальные формы ожирения; наличие тяжелых соматических заболеваний; наличие подтвержденных органических заболеваний со стороны нижних отделов пищеварительного тракта (язвенный колит, болезнь Крона, другие специфические формы колитов), паразитарные инвазии, ферментопатии; поражение других органов и систем, протекающих с симптомами диспепсии; антибактериальная терапия и/или лечение про- и пребиотиками в течение последних 6 мес; перенесенная в течение последних 6 мес острая кишечная инфекция.

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

Выборка для участия в исследовании формировалась сплошным методом из числа подростков, направленных в клинику для обследования и удовлетворяющих критериям включения. Последовательность формирования выборки показана на рис. 1.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное поперечное исследование.

Методы

Антропометрические измерения проводили в утренние часы, в помещении с комфортным режимом температуры и влажности, у подростков, одетых в легкую одежду, без обуви. Рост и массу тела измеряли с помощью ростомера и электронных весов соответственно. Рассчитывали ИМТ, значения которого оценивали с использованием калькулятора AnthroPlus (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>). Ожирение было диагностировано при ИМТ ≥ 2 стандартных отклонений (SDS) от медианных значений для референсной популяции подростков соответствующего возраста и пола.

Кровь для лабораторных исследований забирали утром натощак. Определение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе Shenzhen (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР). Концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности

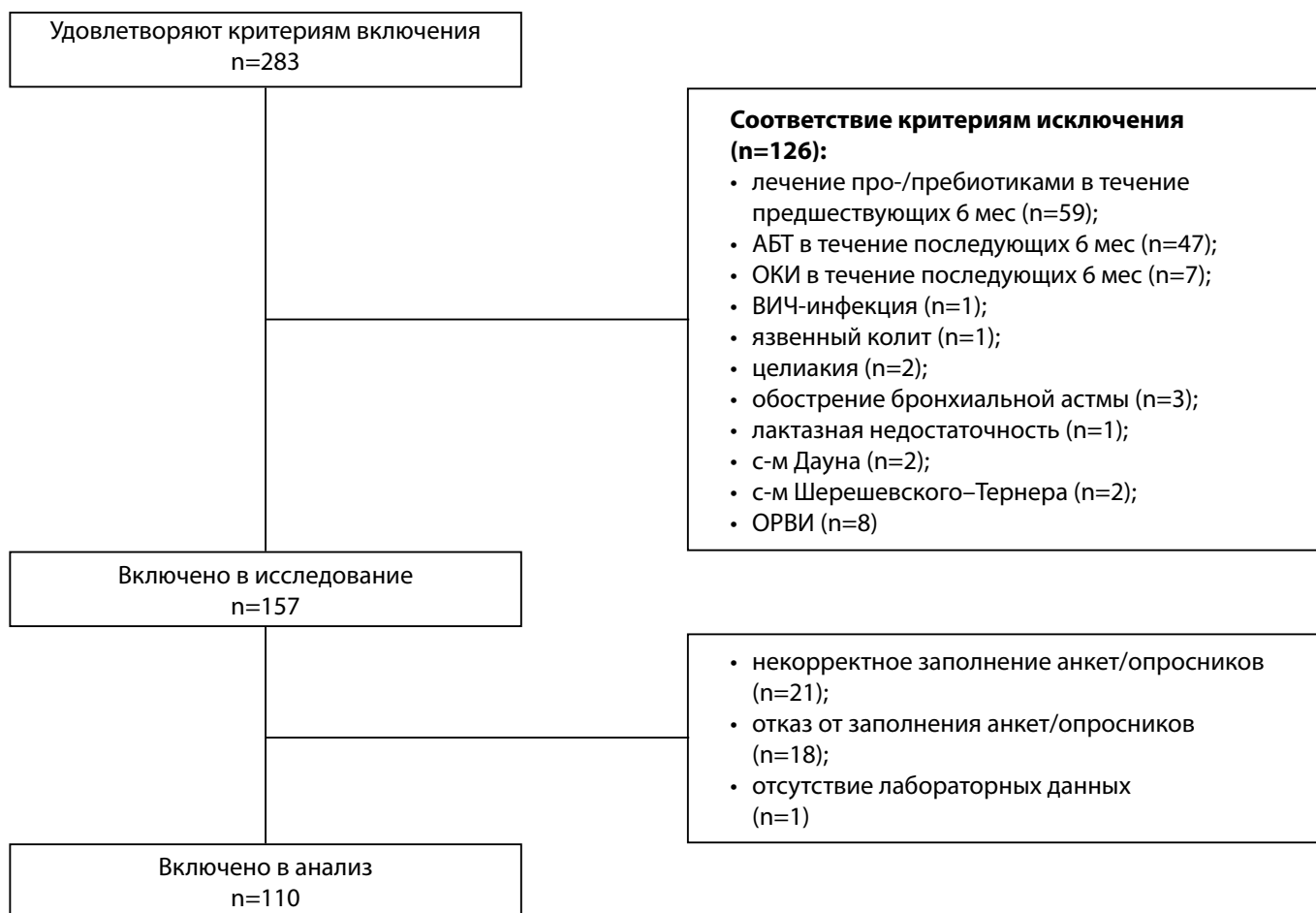


Рисунок 1. Процесс формирования выборки для исследования

АБТ — антибактериальная терапия; ОКИ — острая кишечная инфекция; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Figure 1. Patients sampling flowchart

получены расчетным путем по формуле Фридвальда. Уровень глюкозы в крови определяли на биохимическом анализаторе Mindray BS-480 (KHP) с использованием наборов этой же фирмы. Определение концентрации инсулина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора Insulin AccuBind (Monobind Inc. Lake Forest, США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) вычисляли индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance):

$$\text{HOMA-IR} = \text{Инс} (\mu\text{U}/\text{мл}) \times \text{Глю} (\text{ммоль}/\text{л}) / 22,5.$$

Наличие ИР констатировалось при уровне индекса HOMA-IR > 3,7 у подростков с незавершенным пубертатом и > 2,7 у подростков в до- или постпубертате [7].

Социально-демографические характеристики подростков, особенности образа жизни и питания оценивали с помощью анкетирования. Клинические симптомы со стороны кишечника первоначально оценивали при помощи анкеты, разработанной на основе Римских критериев IV. В анкету входили вопросы, ассоциированные со следующими клиническими признаками: наличие/отсутствие абдоминальных болей в нижних отделах, связанных с актом дефекации, количество дефекаций в неделю и/или в день, натуживание при акте дефекации, длительность дефекации, наличие патологических примесей в кале. После заполнения анкет педиатром проводилось уточнение жалоб при личной беседе. Для верификации диагноза подростки были консультированы гастроэнтерологом.

Консистенцию кала оценивали при помощи Бристольской шкалы формы стула (БШФС) (Bristol Stool Form Scale), представляющей собой вертикально расположенные изображения различных типов стула, каждый из которых сопровождается письменным описанием. БШФС классифицирует форму стула на 7 категорий, начиная от твердого (типы 1 и 2) до неоформленного и жидкого стула (типы 6 и 7) с промежуточной категорией, рассматриваемой как нормальный стул (типы 3, 4 и 5). Всем исследуемым было предложено оценить тип стула, наиболее характерный для них в течение последних 6 мес.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета IBM SPSS Statistics, v.26 (США). Различия между группами подростков по количественным признакам оценивали с использованием критерия Манна–Уитни при сравнении 2 групп и критерия Краскела–Уоллиса при сравнении 4 групп. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Значения p были скорректированы на множественность сравнений. Для оценки связи между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Протокол №9 от 28.11.2018 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 110 подростков, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения. Консистенция кала расценена как нормальная (3, 4 или 5 типы) только у 34 (30,9%) подростков. Формы стула 1 и 2, соответствующие замедленной, затрудненной или систематически недостаточной дефекации (запору), описали 54 (49,1%) подростков. Из них о преобладании стула типа 1 сообщили 7 (6,4%) подростков, типа 2 — 47 (42,7%). Форма стула 6 преобладала у 6 (5,5%) человек. Шестнадцать (14,5%) подростков отмечали сочетания разных форм стула — комбинации типов 1 или 2 с 6 или 7 — неустойчивый стул. Изолированно форма стула 7 (водянистая диарея) в группе подростков с ожирением не встречалась.

Для дальнейшего анализа было сформировано четыре группы подростков с типами стула, соответствующими замедленной (N=54), нормальной (N=34), ускоренной (N=6) эвакуации кишечного содержимого, и неустойчивым стулом (N=16). Спектр клинических симптомов со стороны кишечника у подростков, разделенных на группы в соответствии с преобладающей формой стула, представлен в таблице 1.

Можно заметить, что подростков с типами стула 1, 2 в сравнении с подростками с нормальной консистенцией

кала в значительной степени характеризовали редкие (<3 раз в неделю) и длительные дефекации, сопровождающиеся чувством неполного опорожнения кишечника и болями в животе, что соответствует клинической картине запора. Все подростки с типом стула 6 имели более 3 дефекаций в течение дня, 5 из них периодически отмечали связанные с дефекацией боли в животе и чувство неполного опорожнения кишечника. Спектр симптомов у подростков с неустойчивым стулом, по-видимому, занимает промежуточное положение между вышеописанными подгруппами. В сравнении с подростками, имеющими нормальную консистенцию кала, подростки с неустойчивым стулом значительно реже имели нормальную частоту дефекаций и чаще жаловались на связанные с дефекациями боли в животе.

Социально-демографические характеристики, факторы образа жизни и питания подростков разных групп в основном были сопоставимыми. Тем не менее мы обнаружили, что подростки с нормальной консистенцией кала значительно чаще имеют двух родных родителей, тогда как наличие твердого стула было ассоциировано с проживанием подростка в неполной семье. Также следует отметить, что подростки с запорами в нашем исследовании реже употребляли молочные продукты, чем подростки, имеющие нормальную консистенцию кала (табл. 2).

Таблица 1. Спектр клинических симптомов со стороны кишечника у подростков с ожирением

	Типы 1, 2 (1) N=54	Типы 3–5 (2) N=34	Тип 6 (3) N=6	Неустойчивый (4) N=16	Уровень значимости, p
Частота дефекаций					0,0001
>3 раз в день	8	12	6	7	p<0,05 при сравнении групп 1–3 и 2–3
<3 раз в нед	42	6	0	8	
					p<0,05 при сравнении групп 1–2 и 1–3
5–7 раз в неделю	4	16	0	1	p<0,05 при сравнении групп 1–2 и 2–4
Натуживание при дефекации					0,0001
при каждом акте	4	0	0	0	p<0,05 при сравнении групп 1–3; 2–3; 3–4
иногда	42	23	0	14	
никогда	8	11	6	2	
Длительные дефекации					0,08
при каждом акте	14	1	0	3	
иногда	40	32	6	13	
никогда	0	1	0	0	
Ощущение неполного опорожнения кишечника					0,005
при каждом акте	3	0	0	1	p<0,05 при сравнении групп 1–2
иногда	51	27	6	15	
никогда	0	7	0	0	
Боли в животе, связанные с дефекацией					0,0001
при каждом акте	1	0	0	1	p<0,05 при сравнении групп 1–2 и 2–4
иногда	37	12	5	14	
никогда	16	22	1	1	

Таблица 2. Социально-демографические характеристики и особенности питания подростков с ожирением и разными формами стула

	Типы 1, 2 (1) N=54	Типы 3–5 (2) N=34	Тип 6 (3) N=6	Неустойчивый (4) N=16	Уровень значимости, p
Мальчики	23	11	3	9	0,423
Девочки	31	23	3	7	
Возраст	15 (14; 16)	14 (12; 16)	13 (12; 13)	14,5 (13; 16)	0,108
Жители города	45	29	5	14	0,979
села	9	5	1	2	
Начало ожирения:					
≤6 лет	19	11	2	8	0,811
7–10 лет	26	14	3	5	
старше 11 лет	9	9	1	3	
Единственный ребенок	15	7	3	1	0,128
Многодетная семья	14	9	0	7	0,212
Два родных родителя	20	23	3	5	0,022
p _{1–2} = 0,006; p _{4–2} = 0,035					
Второй неродной родитель	15	9	3	7	0,420
Неполная семья	19	2	0	4	0,007
p _{1–2} = 0,004					
Медианагрузки:					
<3 ч	11	2	0	5	0,218
3–5 ч	16	16	3	5	
>5 ч	25	15	3	6	
Приемов пищи в день:					
3–5	45	26	5	11	0,089
1–2	9	3	1	4	
>5	0	5	0	1	
Не завтракает	10	3	2	5	0,190
Овощи:					
ежедневно	32	21	4	9	0,967
иногда	21	13	2	7	
никогда	1	0	0	0	
Фрукты:					
ежедневно	29	18	5	9	0,440
2–3 раза в неделю	19	11	0	7	
1 раз в неделю и реже	6	5	1	0	
Лиственные овощи:					
ежедневно	30	18	3	13	0,089
иногда	21	13	1	3	
никогда	3	3	2	0	
Молочные продукты:					
ежедневно	22	24	4	9	0,046
1–2 раза в неделю	32	8	2	6	
не употребляет	0	2	0	1	
p _{1–2} = 0,007					

Таблица 3. Антропометрические и лабораторные характеристики подростков с ожирением и разными формами стула, Ме (25; 75)

	Тип 1,2 (1) N=54	Тип 3–5 (2) N=34	Тип 6 (3) N=6	Неустойчивый (4) N=16	Уровень значимости, p
Рост, см	168,8 (164; 173,5)	164 (158; 173,7)	163,7 (157; 169)	165,8 (162; 172,3)	0,192
Вес, кг	91,5 (83,6; 103,1)	88,3 (76; 98,9)	86,4 (85,8; 97,1)	88,5 (77,5; 99)	0,664
ИМТ	31,3 (29,4; 34,6)	31,7 (29,8; 34,7)	32,2 (27,9; 39,4)	30,9 (28,4; 35,1)	0,955
SDS ИМТ	2,56 (2,33; 2,89)	2,75 (2,41; 3,09)	3,06 (2,49; 3,45)	2,51 (2,18; 2,99)	0,248
Окружность талии, см	101 (91; 106)	96 (91; 105)	90 (87; 98)	97 (90; 100,5)	0,445
Окружность талии/рост	0,58 (0,56; 0,62)	0,59 (0,55; 0,62)	0,57 (0,55; 0,62)	0,57 (0,55; 0,61)	0,876
Стадия Таннера:					
1	1	0	0	0	0,409
2–4	22	19	5	6	
5	31	15	1	10	
АлТ, Ед/л	19,5 (14,2; 26)	18,7 (14; 33,1)	19,2 (15,9; 26,9)	18,3 (16,6; 25,5)	0,884
АсТ, Ед/л	20,5 (17,1; 27,1)	21,3 (18,6; 28,5)	21 (17,1; 26,1)	23,3 (19,9; 26,8)	0,601
Билирубин, мкмоль/л	12,7 (9,4; 14,4)	10 (8,3; 13,9)	8,4 (7,5; 9)	11,1 (7,5; 12,9)	0,072
$p_{1-3}=0,017; p_{2-3}=0,049$					
ОХС, ммоль/л	4,75 (4,38; 4,99)	4,64 (4,35; 5,14)	5,22 (4,92; 5,98)	4,75 (4,46; 5,13)	0,406
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,98; 1,23)	1,2 (0,96; 1,4)	1,09 (1; 1,27)	0,99 (0,9; 1,21)	0,436
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02 (2,7; 3,54)	3,07 (2,83; 3,5)	3,49 (3,19; 3,94)	3,28 (2,64; 3,45)	0,635
ТГ, ммоль/л	0,96 (0,75; 1,19)	1,1 (0,8; 1,3)	1,6 (0,88; 1,69)	0,89 (0,79; 1,2)	0,259
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,4 (4,2; 4,8)	4,5 (4,3; 4,7)	4,5 (4,3; 4,8)	4,7 (4,2; 4,8)	0,809
Глюкоза п/нагрузки, ммоль/л	5,93 (5,59; 6,87)	6,14 (5,64; 6,98)	5,97 (5,96; 6,42)	5,18 (4,98; 6,55)	0,197
HbA _{1c} , %	4,2 (4; 4,4)	4,2 (4; 4,3)	4,4 (4,3; 4,5)	4,1 (4; 4,3)	0,249
Лептин, нг/мл	64,3 (48,4; 81,2)	67,3 (38,3; 81,6)	61,5 (41,2; 73,5)	50 (40,5; 85,3)	0,845
Инсулин, мкЕД/мл	13,9 (10,6; 20,6)	17 (13,7; 22,6)	22,9 (16,8; 24,9)	11,9 (8,3; 16,6)	0,009
$p_{2-1}=0,036; p_{2-4}=0,012; p_{1-3}=0,035; p_{3-4}=0,016$					
Индекс НОМА-IR	2,73 (2,09; 3,96)	3,4 (2,76; 4,94)	4,56 (4,13; 4,83)	2,49 (1,7; 3,36)	0,010
$p_{2-1}=0,037; p_{2-4}=0,014; p_{1-3}=0,032; p_{3-4}=0,010$					
Инсулинорезистентность, n	21	19	5	5	0,066
$p<0,05$ при сравнении групп 1–3 и 4–3					

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АлТ — аланинаминотрансфераза; АсТ — аспаратаминотрансфераза; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Антропометрические характеристики подростков с разной консистенцией кала не имели значимых различий (табл. 3). Сывороточные концентрации билирубина у подростков с формами стула 1, 2 значительно превышали таковые у подростков с неоформленным стулом. Уровень инсулина, так же как расчетный показатель HOMA-IR, в группах подростков с нормальным и неоформленным стулом были существенно выше таковых в группах подростков с твердым и неустойчивым стулом. Доля подростков с ИР среди подростков с формой стула 6 была выше, чем в группах пациентов с твердым и неустойчивым стулом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что большинство (69,1%) подростков с ожирением имеют патологическую консистенцию кала с превалированием форм, характеризующих замедленный транзит по толстой кишке. О связи ожирения с запорами свидетельствуют и другие педиатрические исследования, проведенные как среди пациентов (с ожирением или ФРК) [8–11], так и в общей популяции [12]. Обследование 20 подростков с ожирением в возрасте 13–17 лет с использованием периферической электрогастроэнтеромиографии свидетельствовало о снижении моторной активности толстой кишки как натощак, так и после стимуляции пищей, что согласуется с нашими результатами [8]. Вместе с тем в другом исследовании было показано, что среди подростков 12–15 лет пациенты с ожирением значительно чаще имели неоформленный стул и большую частоту дефекаций (до 12–13 раз в неделю), чем подростки с избыточной массой тела [13]. А исследования взрослых, в том числе молодых взрослых, убедительно свидетельствуют о связи ожирения с диареей [4].

Показанная нами связь неоформленного стула с сывороточными концентрациями инсулина и ИР у подростков с ожирением может пролить свет на причину этих противоречий и обозначить истоки формирования метаболической диареи, ассоциированной с ожирением во взрослой когорте. Наиболее вероятным фактором, который может быть ответственным за как за развитие ИР, так и за нарушение моторики толстой кишки, является кишечная микробиота [14].

Результаты многих исследований подтверждают это предположение [15–17]. Дисбиоз кишечника связан с нарушением целостности плотных контактов кишечного эпителия, приводящим к повышению его проницаемости для ряда веществ, которые могут инициировать воспалительный каскад и влиять на передачу сигналов инсулина [17]. Показано, что трансплантация фекальной микробиоты от доноров с метаболическим синдромом снижает у реципиентов чувствительность к инсулину, а трансплантация микробиоты от доноров без ожирения ее повышает [18, 19].

Патофизиологические механизмы влияния измененной кишечной микробиоты на транзит по толстой кишке точно не установлены. Это могут быть микробная модуляция экспрессии генов, участвующих в моторных реакциях кишечника, pH-зависимая стимуляция моторики продуктами ферментации, осмотическое действие метаболитов микробиоты и растяжение кишечника за счет увеличения выработки внутрипросветных газов (углекислого газа, водорода и метана), вызывающего рефлексорные сокращения гладких мышц.

В контексте ассоциации с ИР, вероятно, следует интерпретировать увеличение сывороточной концентрации билирубина по мере перехода от твердого к неоформленному стулу у подростков в нашем исследовании (рис. 2). Как известно, билирубин

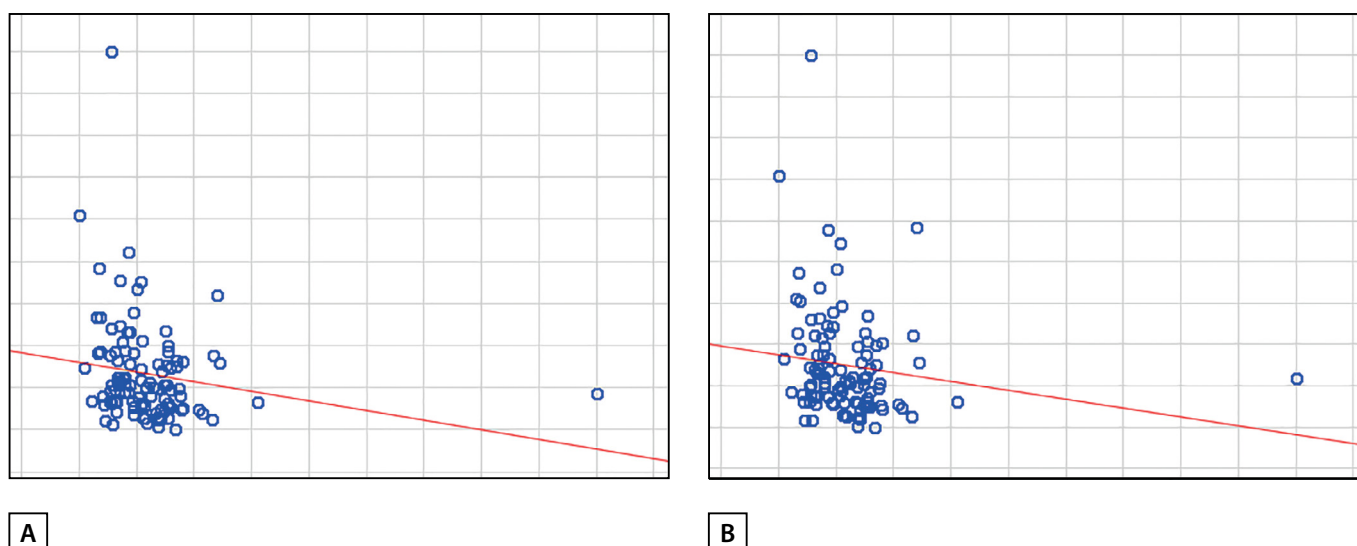


Рисунок 2. Корреляции уровней сывороточного билирубина с концентрациями инсулина и индексом HOMA-IR.

А. Связь между уровнями билирубина (ось X) и инсулина (ось Y) ($R=-0,26$; $p=0,007$).

В. Связь между уровнями билирубина (ось X) и индексом HOMA-IR (ось Y) ($R=-0,25$; $p=0,008$).

Figure 2. Correlations of serum bilirubin levels with insulin concentrations and HOMA-IR.

является мощным антиоксидантом и цитопротектором. В исследовании 4723 подростков в возрасте 12–17 лет низкие уровни билирубина в сыворотке были тесно связаны с повышенными уровнями инсулина и HOMA-IR [20]. В более поздних исследованиях взрослых была подтверждена протективная роль билирубина для формирования ИР и показано, что билирубин улучшает чувствительность к инсулину, выполняя функцию инсулиносенситайзера. Объяснением этого может быть его способность снижать образование активных форм кислорода и восстанавливать дисфункцию митохондрий, а также уменьшать стресс эндоплазматического ретикула в печени, подавлять макрофагальную инфильтрацию жировой ткани, регулировать метаболизм холестерина и уровни PPAR- γ и усиливать путь передачи сигналов инсулина [21].

Особенности диеты и образа жизни могут быть важными факторами, опосредующими связь между ожирением и ФРК у подростков. В нашем исследовании значимая связь с консистенцией кала была установлена только для употребления молочных продуктов. Подростки, реже употреблявшие молочные продукты, чаще имели тип стула 1 или 2. Это согласуется с результатами проведенного в Австралии популяционного исследования, согласно которым умеренное употребление молочных продуктов было связано с меньшей вероятностью запора [22]. Вероятно, это объясняется тем, что мы, как и авторы вышеупомянутого исследования взрослых, рассматривали молочные продукты как единую группу, включавшую как неферментированные, так и ферментированные молочные продукты. Употребление последних ассоциировалось с нормальной работой кишечника у подростков в предшествующих исследованиях [23].

Из рассматриваемого нами в этой работе спектра социально-демографических характеристик значимую связь с консистенцией кала показало проживание подростка в полной семье с родными родителями, которое оказало протективную роль для формирования патологических форм стула. С другой стороны, твердый стул был в большей степени свойствен подросткам из неполных семей. Вероятно, эти ассоциации реализуются через особенности диеты. Предположительно, подростки из неполных семей могут иметь менее здоровый рацион, что может влиять на функцию кишечника.

Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования относится его поперечный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных взаимоотношениях выявленных ассоциаций. Использование для оценки транзита по толстой кишке суррогатного маркера также следует отнести к важным ограничениям, несмотря на то, что БШФС продемонстрировала хорошую корреляцию со временем толстокишечного транзита не только у взрослых, но и у детей [24, 25]. Еще одним ограничением является то, что для категоризации форм стула мы использовали самоотчеты. Известно,

что подростки данного возраста при использовании БШФС хорошо характеризуют более жидкие формы, тогда как характеристика твердого и нормального стула может быть менее достоверной [26].

Направления дальнейших исследований

Данное исследование было пилотным, и его результаты свидетельствуют о том, что изучение микробиоты кишечника с использованием современных молекулярно-генетических технологий является наиболее перспективным направлением в раскрытии механизмов формирования ФРК у пациентов с ожирением. Наиболее значимые результаты могут быть получены при проведении таких исследований в подростковой когорте, до формирования свойственных ожирению жестких коморбидных ассоциаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство подростков с ожирением, не предъявляющих активных абдоминальных жалоб, имеют признаки нарушения транзита по толстой кишке, что требует направленного диагностического поиска со стороны врача. Замедленный транзит кишечного содержимого встречается наиболее часто и в значительной мере связан с характеристиками питания. Это обосновывает важность диетической коррекции запоров у подростков с ожирением, разработанной с учетом существующих рекомендаций. Наличие неоформленного стула ассоциировано с инсулинорезистентностью. Данная ассоциация требует продолжения исследований, направленных на изучение кишечной микробиоты как наиболее вероятного причинного фактора. Их результаты могут послужить основой для разработки пробиотических добавок, профилактирующих развитие обеих групп нарушений в молодом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения государственной бюджетной темы НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии», регистрационный номер: 121022500178-3.

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

Участие авторов. Рычкова Л.В. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной правки; Погодина А.В. — разработка дизайна исследования, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Романица А.И. — получение данных, внесение в рукопись существенной правки; Савелькаева М.В. — существенный вклад в дизайн исследования, получение данных, внесение в рукопись существенной правки. 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. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. *Национальные клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний*. — СПб.; 2017. — С. 1-164. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. *National clinical recommendations Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases*. St. Petersburg; 2017:1-164 (In Russ.).]
2. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Мандзяк Т.В. Состояние здоровья детского населения в связи с сочетанным воздействием факторов окружающей среды // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005. — Т. 4. — С. 154-154. [Dolgi VV, Rychkova LV, Mandzyak TV. Sostojanie zdorov'ja detskogo naselenija v svyazi s sochetannym vozdejstviem faktorov okruzhajushhej sredy. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005;4(5):154. (In Russ.).]
3. Ballou S, Singh P, Rangan V, et al. Obesity is associated with significantly increased risk for diarrhoea after controlling for demographic, dietary and medical factors: a cross-sectional analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(9):1019-1024. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15500>
4. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(4):413-419. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x>
5. Ciccocioppo R, De Giorgio R. Diarrhoea in obese patients—a new nosographic entity? *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(3):405. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15613>.
6. Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей // *Педиатрия*. — 2021. — Т. 12. — №1. — С. 59-69. [Pogodina AV, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders in children. *Pediatr*. 2021;12(1):59-69. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17816/PED12159-69>
7. Завьялова Л.Г., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., и др. Распространенность инсулинорезистентности и ее ассоциации с компонентами метаболического синдрома у подростков (по данным популяционного исследования) // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — №4. — С. 37-42. [Zavyalova LG, Denisova DV, Ragino Yul, et al. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome components in adolescents: population study results. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4:37-42. (In Russ.).]
8. Алешина Е.И., Новикова В.П., Шоферова С.Д. Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта у детей с ожирением // *Вопросы детской диетологии*. — 2014. — Т. 12. — №5. — С. 50-54. [Aleshina EI, Novikova VP, Shoferova SD. Specificity of motility of the gastrointestinal tract in obese children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2014;12(5):50-54. (In Russ.).]
9. Рыбочкина А.В., Дмитриева Т.Г., Иннокентьева Н.Н. Патология органов пищеварения у детей с ожирением республики Саха (Якутия) // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова*. — 2017. — Т. 4. — №9. — С. 85-88. [Rybochikina AV, Dmitrieva TG, Innokent'eva NN. Pathology of digestive organs in children with obesity of the Sakha Republic (Yakutia). *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. MK Ammosova*. 2017;4(9):85-88 (In Russ.).]
10. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):517-520. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002208>
11. vd Baan-Slootweg OH, Liem O, Bekkali N, et al. Constipation and Colonic Transit Times in Children With Morbid Obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(4):442-445. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181ef8e3c>
12. Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(10):1324-1327. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.67>
13. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2018. — Т. 7. — №3. — С. 4-10. [Gurova MM, Novikova VP, Khavkin AI. The state of gut microbiota and clinical-metabolic features in children with overweight and obesity. *Dokazatel'naya Gastroenterol*. 2018;7(3):4-10. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro201870314>
14. Демидова Д.Ю., Лобанова К.Г., Ойоткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 299-306. [Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):299-306. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457>
15. Лычкова А.Э. Взаимодействие электромоторной активности гладких мышц и микрофлоры кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2012. — №11. — С. 84-90. [Lychkova AJe. Vzaimodejstvie elektromotornoj aktivnosti gladkih myshc i mikroflory kishechnika. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2012;11:84-90 (In Russ.).]
16. Belkova NL, Nemchenko UM, Pogodina AV, et al. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(6):759-762. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04617-7>
17. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology*. 2016;31(4):283-293. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>
18. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*. 2020;69(3):502-512. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318320>
19. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-917. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
20. Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ et al. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):563-568 doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.021>
21. Zhang F, Guan W, Fu Z, et al. Relationship between Serum Indirect Bilirubin Level and Insulin Sensitivity: Results from Two Independent Cohorts of Obese Patients with Impaired Glucose Regulation and Type 2 Diabetes Mellitus in China. *Int J Endocrinol*. 2020;2020(4):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5681296>
22. Aslam H, Mohebbi M, Ruusunen A, et al. Associations between dairy consumption and constipation in adults: A cross-sectional study. *Nutr Health*. 2022;28(1):31-39. doi: <https://doi.org/10.1177/02601060211004784>
23. Glibowski P, Turczyn A. Determining the effect of consuming fermented milk drinks on the incidence of constipation, diarrhoea and resistance to respiratory illness. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013;64(4):339-344. doi: <https://doi.org/10.1177/02601060211004784>
24. Jaruvongvanich V, Patcharatrakul T, Gonlacharvit S. Prediction of Delayed Colonic Transit Using Bristol Stool Form and Stool Frequency in Eastern Constipated Patients: A Difference From the West. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):561-568. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm17022>
25. Velde S Vande, Notebaert A, Meersschaet V, et al. Colon transit time in healthy children and adolescents. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(12):1721-1724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1750-5>
26. Saps M, Nichols-Vinueza D, Dhroove G, et al. Assessment of Commonly Used Pediatric Stool Scales: A pilot study. *Rev Gastroenterol México*. 2013;78(3):151-158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Погодина Анна Валерьевна, д.м.н. [Anna V. Pogodina, MD, PhD]; адрес: Россия 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva Street, 664003 Irkutsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>; Researcher ID: O-6248-2015; Scopus Author ID: 56347569400; eLibrary SPIN: 6059-0340; e-mail: pogodina_av@inbox.ru

Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>; Researcher ID: AAH-9714-2020; Scopus Author ID: 57208523079;
eLibrary SPIN: 6059-03401369-6575; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Романица Анастасия Игоревна [Anastasya I. Romanitsa, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>;
eLibrary SPIN: 7676-0301; e-mail: ranzypel93@gmail.com

Савелькаева Марина Владимировна [Marina V. Savelkaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7235-6186>;
e-mail: for-samarina@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Рычкова Л.В., Погодина А.В., Романица А.И., Савелькаева М.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у подростков: пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 148-157.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12803>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rychkova LV, Pogodina AV, Romanitsa AI, Savelkaeva MV. Obesity and functional bowel disorders in adolescents: a pilot study. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):148-157. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12803>

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В РАННИЕ СРОКИ ОЖИРЕНИЯ КРЫС ПРИ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЕ



© М.Н. Панькова

Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Нарушения морфологических и функциональных свойств сосудистого русла при ожирении являются серьезной клинической проблемой. Центральное место в их развитии занимает эндотелиальная дисфункция. Разработанные модели ожирения на животных с использованием различных диет свидетельствуют об изменении реактивности сосудов, однако вопросы о том, на каком этапе это происходит и какие механизмы вовлечены в данный процесс, остаются открытыми, в то время как они являются определяющими для выбора правильной тактики коррекции дисфункциональных нарушений.

ЦЕЛЬ. Исследование изменений вазодилатации, индуцированной ацетилхолином (АЦХ), артерий брыжейки крыс, находившихся на высокожировой диете (ВЖД) в течение 6 нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на самцах крыс линии Sprague-Dawley, которые в возрасте 8 нед были разделены на 2 группы: 1-я — контрольная, получавшая стандартный сухой корм; 2-я — получавшая ВЖД, общее количество жиров в которой составляло 50%. После 6 нед содержания на диете оценивали степень ожирения, биохимические показатели в крови, уровень артериального давления. Для изучения реактивности сосудов использовали прижизненную микроскопию брыжейки крысы с видеорегистрацией. Сократительные реакции сосудов оценивали по изменению их диаметра.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После окончания диеты крысы, содержащиеся на ВЖД ($n=15$), имели более высокую массу тела и количество висцерального жира, значительно повышенный уровень триглицеридов в крови, умеренное повышение уровня глюкозы в крови и систолического давления по сравнению с контролем ($n=15$). Релаксационные ответы мезентеральных артерий, имеющих диаметр от 140 до 300 мкм в физиологическом солевом растворе (PSS), регистрировали на фоне предварительного сокращения фенилэфрином. Получено снижение АЦХ-индуцированной вазорелаксации, проявляющееся до развития значительных изменений показателей углеводного обмена. Инкубация препаратов с ингибитором эндотелиальной NO-синтазы L-NAME приводила к выраженному ослаблению релаксации у животных, находящихся на стандартной диете, и слабо влияла на вазодилатацию в артериях крыс, находящихся на ВЖД. Вазодилатация, вызванная введением нитропруссид натрия (донора NO), существенно не отличалась у контрольных и опытных животных, что свидетельствует о том, что чувствительность гладких мышц сосудов к NO практически не изменилась. АЦХ-индуцированная релаксация артерий у крыс, находящихся на диете, не изменялась при блокировании циклооксигеназного пути диклофенаком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Функциональные изменения сократительной активности брыжеечных артерий, проявляющиеся в виде снижения АЦХ-индуцированной вазорелаксации, наступают при содержании животных на ВЖД на ранней стадии развития ожирения до наступления выраженных нарушений углеводного обмена. Это снижение обусловлено главным образом нарушением NO-зависимого механизма, лежащего в основе АЦХ-индуцированной релаксации в норме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисфункция эндотелия; ожирение; брыжеечные артерии крысы.

DYSFUNCTIONAL CHANGES IN THE MESENTERIC ARTERIES IN THE EARLY OBESITY OF RATS WITH A HIGH-FAT DIET

© Marina N. Pankova

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Disturbance of the morphological and functional properties of the vascular bed in obesity are a serious clinical problem. Basis to their development is endothelial dysfunction. The developed models of obesity in animals using various diets indicate a change in vascular reactivity, however, questions about the stage at which this occurs and what mechanisms are involved in this process remain open, while they are decisive for choosing the correct tactics for correcting dysfunctions.

AIM: The aim of the present study is to determine the changes in acetylcholine (ACh)-induced vasodilation of isolated arteries from rats after six weeks of administration of a high-fat diet (HFD).

MATERIALS AND METHODS: The experiments were performed on Sprague-Dawley males, which at the age of 8 weeks were divided into 2 experimental groups that were treated for the next 6 weeks in the following manner: 1 - control) with standard dry food; 2 - a group fed with a HFD, the total amount of fat in which was 50%. At finish of the diet, the degree of obesity, biochemical parameters in the blood, and blood pressure were measured. Intravital microscopy of the rat mesentery

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



with video recording was used to study the reactivity of the vessels. The contractile and relaxant responses of the vessels were determined by changes in their diameter.

RESULTS: The rats after treatment with the HFD (n=15) had higher body weight and amount of visceral fat, significantly increased blood triglycerides, moderate increases in glucose level in blood and systolic pressure compared with the control (n=15). Relaxation responses of mesenteric arteries, having a diameter of 140 to 300 μm in PSS, were recorded after pre-contraction by phenylephrine. A decrease in ACh-induced vasorelaxation was obtained, which manifests itself before the development of significant changes in carbohydrate metabolism. Incubation of drugs with the inhibitor of endothelial NO synthase L-NAME led to a pronounced weakening of relaxation in animals on a standard diet, and had little effect on vasodilation in the arteries of rats with the HFD. Vasodilation induced by the administration of sodium nitroprusside (NO donor) did not differ significantly in control and experimental animals, which indicates that the sensitivity of vascular smooth muscle to NO remained practically unchanged. ACh-induced relaxation of arteries in dietary rats did not change when the cyclooxygenase pathway was blocked by diclofenac.

CONCLUSION: Functional changes in the contractile activity of the mesenteric arteries, manifested in the form of a decrease in ACh-induced vasorelaxation, occur after treatment with the HFD when animals had an early stage of obesity development before the onset of pronounced disorders of carbohydrate metabolism. This decrease is mainly due to the disruption of the NO-dependent mechanism underlying ACh-induced relaxation in the norm.

KEYWORDS: *endothelial dysfunction; obesity; rat mesenteric arteries.*

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность избыточного веса и ожирения во всем мире с 80-х гг. XX в. удвоилась, и на сегодняшний день от них страдают около трети населения мира [1]. В настоящее время ожирение можно рассматривать как сложное, многофакторное заболевание, занимающее центральное место в развитии метаболического синдрома. Ожирение приводит к развитию преддиабетического состояния, и по мере роста распространенности ожирения во всем мире растет и распространенность преддиабета, которая составляет в отдельных странах от 38 до 50% среди взрослого населения [2]. В результате исследования NATION (первого российского эпидемиологического исследования распространенности СД2 и преддиабетических нарушений углеводного обмена в Российской Федерации) было установлено, что по мере роста ИМТ (индекса массы тела) в когорте пациентов NATION прогрессивно увеличивалась частота развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) и преддиабетических нарушений, достигая максимума у лиц с ожирением 3-й степени. Среди данной категории 59,8% пациентов имели нарушения углеводного обмена [3]. К настоящему времени хорошо известно, что ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, гипертонию, атеросклероз и сердечную недостаточность. Более двух третей смертей, связанных с высоким ИМТ, были вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями, в то же время почти 40% всех летальных случаев произошли у людей с высоким ИМТ, но не достигшим степени ожирения [4]. Эти данные определяют актуальность исследований состояния сердечно-сосудистой системы не только при высоких уровнях накопления жира, но и на более ранних этапах ожирения.

Нарушения морфологических и функциональных свойств сосудистого русла при ожирении, которые приводят к повышению системного артериального давления и нарушению кровотока в отдельных органах, прежде всего базируются на нарушении состояния эндотелия сосудов, который регулирует проницаемость и тонус сосудов, защищает от внутрисосудистого тромбоза. Эндотелиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой. Разработанные модели ожирения на животных с использованием различных диет свидетельствуют об изменении реактивности сосудов, однако вопросы о том, на каком этапе это происходит и какие механизмы вовлечены в данный процесс, остаются открытыми, в то время как они являются определяющими для выбора правильной тактики коррекции дисфункциональных нарушений.

телиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой. Разработанные модели ожирения на животных с использованием различных диет свидетельствуют об изменении реактивности сосудов, однако вопросы о том, на каком этапе это происходит и какие механизмы вовлечены в данный процесс, остаются открытыми, в то время как они являются определяющими для выбора правильной тактики коррекции дисфункциональных нарушений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование изменений вазодилатации, индуцированной ацетилхолином (АЦХ), артерий брыжейки крыс, находившихся на высокожировой диете в течение 6 нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в лаборатории физиологии кровеносной и лимфатической систем института физиологии им. И.П. Павлова РАН; опытные и контрольные животные во время всего экспериментального периода содержались в виварии института.

Время исследования. Календарный период времени — с апреля по август 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Самцы крыс Sprague–Dawley в возрасте 8 нед (масса тела от 235 до 290 г) к началу диеты.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Животные были разделены на 2 группы: 1-я — контрольная, находившаяся на стандартной диете в виде сухого корма; 2-я — получавшая диету с высоким содержанием жиров (высокожировая диета — ВЖД). Животные были распределены на группы случайным образом, но с учетом равномерности распределения по весу.

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное исследование.

ВЖД была создана на основе перловой крупы путем добавления белка в виде казеина и сухого молока, при этом общее содержание белков составляло 20% общей калорийности, а повышенное содержание жиров достигалось добавлением сырого свиного сала до уровня, когда общее количество жиров было 50%. Животные имели свободный доступ к пище и воде. Крыс содержали на соответствующем рационе в течение 6 нед и производили их еженедельное взвешивание с целью оценить влияние диеты на прибавку в весе.

Методы

В конце диеты определяли степень ожирения с помощью расчета индекса Ли и измерения показателя количества висцерального жира путем оценки массы эпидидимального жира. Индекс Ли рассчитывали как корень кубический из массы тела в граммах, деленный на длину тела (расстояние от ануса до носа) и умноженный на 1000. Массу эпидидимальных жировых подушечек, которые хорошо очерчены и легко извлекаются, что позволяет избежать весовых ошибок, возникающих при заборе всего висцерального жира, определяли путем диссекции и последующего взвешивания в конце эксперимента после умерщвления животного. При достижении 1 мес содержания на диете и на 6-й неделе измеряли артериальное давление (АД) манжеточным методом на хвосте с использованием электроманометра фирмы ELEMA, Швеция.

После завершения диеты проводили оценку уровня глюкозы в крови с использованием анализатора AccuCheck Active (Германия) с тест-полосками для глюкозы и уровня триглицеридов (ТГ) с использованием анализатора Multicare-in (Италия) с тест-полосками для ТГ в крови. Образцы крови получали из хвостовой вены крыс после 14-часового голодания; кончики хвостов анестезировали с помощью местных анестетиков лидокаина и прилокаина (крем Acrisol pro, «Акрихин ХФК» АО, Россия).

Для изучения реактивности сосудов применяли прижизненную микроскопию брыжейки крысы. Животных наркотизировали путем внутримышечного введения золетила (Valdefarm, Франция) с премедикацией ксилазином (препарат Рометар, Bioveta, Чешская республика). Для изучения мезентериальных кровеносных сосудов через лапаротомический разрез передней брюшной стенки выводили петлю тонкой кишки с брыжейкой, которую размещали в экспериментальной камере, заполняемой PSS. Эксперименты проводили при непрерывном потоке PSS следующего состава (мМ): NaCl — 120,4; KCl —

5,9; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,2; NaH₂PO₄ — 1,2; NaHCO₃ — 15,5; глюкоза — 11,5. PSS сатурировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂, температуру раствора в камере поддерживали на уровне 37,0±0,1°C. В ходе опытов использовали препараты: ацетилхолин (Sigma-Aldrich), фенилэфрин (Sigma-Aldrich), N^ω-nitro-L-arginine methyl ester — L-NAME (ICN Biomedicals), диклофенак (Solopharm), нитропруссид натрия (ICN Biomedicals).

Видеорегистрацию осуществляли с использованием микроскопа «БИОМЕД MC-1T-ZOOM» (Россия) и видеокамеры BASLER acA4600-10uc (Германия) с последующей обработкой данных с помощью программного обеспечения MMC (Россия). Исследовали артерии, имеющие диаметр от 140 до 300 мкм в PSS. Сократительные реакции артерий оценивали по изменению их диаметра. Вазодилаторные ответы на введение АЦХ регистрировали на сосудах, предварительно сокращенных фенилэфрином, и выражали в процентном отношении к вызванной констрикции.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel и Statsoft Statistica v.10. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение величин показателей соответствовало нормальному, для определения статистической значимости в независимых группах использовали достоверности различий t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Этическая экспертиза

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям биоэтической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборки контрольных и опытных крыс достоверно не различались по начальной массе (табл. 1). Животные, содержащиеся на ВЖД, начиная с 2-й недели диеты имели более высокую прибавку в весе (рис. 1) и к концу 6-й недели (табл. 1 — окончание диеты) более высокую массу тела по сравнению с контролем (p=0,001).

Используемый для оценки степени ожирения у грызунов индекс Ли аналогичен ИМТ у людей, и надежная корреляция между ним и общим ожирением была установлена в целом ряде работ [5]. В соответствии с ним значения более 310 являются показателем ожирения,

Таблица 1. Результаты изменения веса и накопления жировой массы за 6 недель

	Контроль (n=15)	ВЖД (n=15)
Исходная масса тела, г	260±10	261±11
Масса тела при завершении диеты, г	471±32	514±33
Масса эпидидимального жира, г	5,33±0,35	8,73±0,96
Индекс Ли	299±8	322±11

n указывает число животных в каждой исследуемой группе. Данные выражены в виде средних значений ± стандартное отклонение, все полученные значения были достоверно различны, p<0,05.

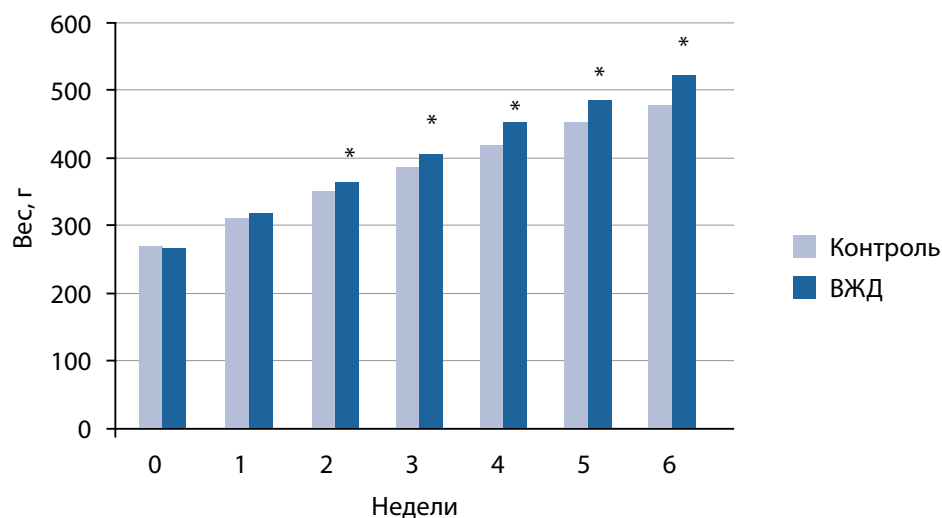


Рис. 1. Динамика изменения массы тела в течение 6 недель. Данные выражены в виде средних значений, * — различия достоверны между контрольной и опытной группой, $p < 0,05$.

Fig.1. Dynamics of changes in body weight for 6 weeks. Data are expressed as mean $\pm$ SEM, * — differences are statistically significant between the control and experimental groups, $p < 0.05$.

и полученные данные свидетельствуют о небольшой степени ожирения у крыс, находящихся на ВЖД в течение 6 нед. Несмотря на то что данный показатель был достоверно ниже в контрольной группе, зарегистрированная разница была минимальна. Увеличение массы эпидидимального (учитывался вес обеих эпидидимальных подушечек) жира у опытных крыс было значительным и составляло 64% (табл. 1).

Уровни триглицеридов в крови продемонстрировали значительную разницу между опытными и контрольными группами, тогда как уровни глюкозы различались слабо (рис. 2).

Через 1 мес после начала диеты и по ее окончании было зарегистрировано умеренное повышение АД (систолического) у крыс, находящихся на ВЖД (табл. 2) по сравнению с контрольными.

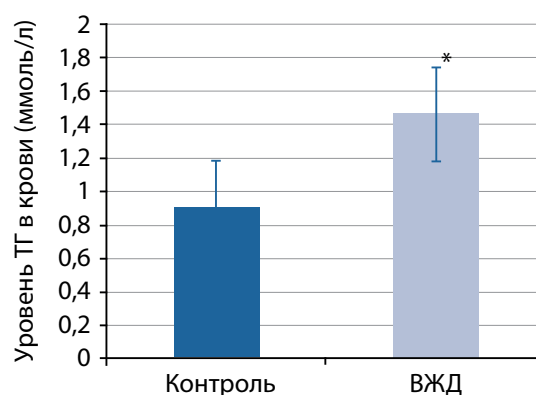
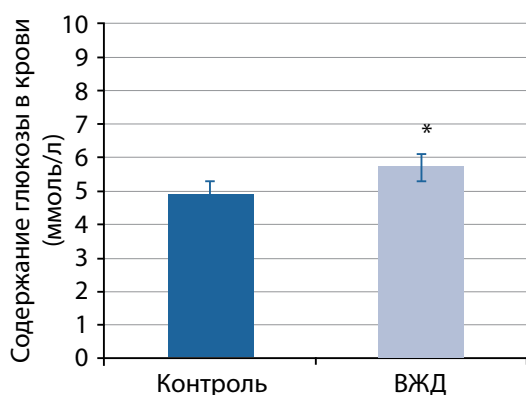


Рис. 2. Показатели крови: А — уровень глюкозы (натощак) ($n=6$); В — уровень триглицеридов в цельной крови ($n=5$). n указывает число животных в каждой исследуемой группе. Данные выражены в виде средних значений, * — различия достоверны между контрольной и опытной группой, $p < 0,05$.

Fig. 2. Blood indexes: A - glucose level ($n=6$); B - triglyceride level in whole blood ($n=5$). n indicates the number of animals in each study group. Data are expressed as mean $\pm$ SEM, * — differences are statistically significant between the control and experimental groups, $p < 0.05$.

Таблица 2. Величина АД, зарегистрированная на 4-й и 6-й неделях диеты

	АД, мм рт.ст.	
	4 нед	6 нед
Контроль	119 $\pm$ 4	123 $\pm$ 6
ВЖД	139 $\pm$ 6*	137 $\pm$ 6*

$n=6$ в каждой подгруппе. Данные выражены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, $p < 0,05$.

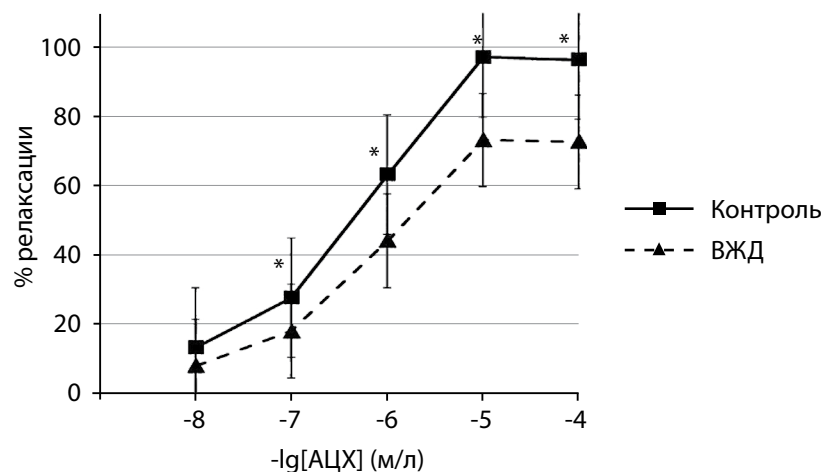


Рис. 3. Кривые доза-эффект релаксационной способности брыжеечных артерий на действие ацетилхолина в различных концентрациях у животных после содержания в течение 6 недель на стандартном корме (контроль) и высокожировой диете. Процент релаксации выражен в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, $p < 0,05$.

Fig. 3. Dose-effect curves of the relaxation ability of the mesenteric arteries on the action of acetylcholine at various concentrations in animals after keeping for 6 weeks on a standard feed (control) and a high-fat diet (HFD). Percent relaxation is expressed as mean $\pm$ SEM, * — differences are statistically significant between the control and experimental groups, $p < 0.05$.

В ходе исследования реактивности сосудов на фоне предварительного сокращения фенилэфрином наблюдалось снижение дилатации у опытных крыс при действии АЦХ во всем использованном диапазоне концентраций (от 10^{-8} до 10^{-4} М/л) (рис. 3).

С целью исследования механизма вазорелаксационных ответов была проведена предварительная инкубация препаратов с ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) — L-NAME и с ингибитором циклооксигеназы — диклофенаком. Об изменении величины релаксационного ответа судили по изменению диаметра сосуда на действие АЦХ до инкубации и после отмывания и 20-минутной инкубации с ингибитором. Введение L-NAME приводило к значительному ослаблению релаксации у животных, находящихся на стандартной диете, и слабо влияло на АЦХ-опосредованную вазодилатацию в артериях крыс, находящихся на ВЖД. В то же время

влияние диклофенака не было выражено ни в контрольной, ни в опытной группе (рис. 4).

Полученные данные свидетельствуют о снижении роли NO-зависимого механизма в АЦХ-индуцированном расслаблении сосудистых гладких мышц у крыс после ВЖД, что может быть либо обусловлено изменением продукции/биодоступности NO, либо связано с изменением чувствительности к NO гладких мышц сосудов. С целью выяснения, какой из этих путей приводит к отмеченному нарушению, следующая серия экспериментов была проведена с использованием донатора NO — SNP в концентрациях 1×10^{-4} и 1×10^{-5} М/л. Соотношение релаксационных ответов, выраженных в процентах, в контрольной и опытной группах составило: SNP (1×10^{-5} М/л) — 97,9 vs. 96,2 ($p = 0,268$) и SNP (1×10^{-4} М/л) — 99,2 vs. 98,7 ($p = 0,608$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий в исследуемых группах.

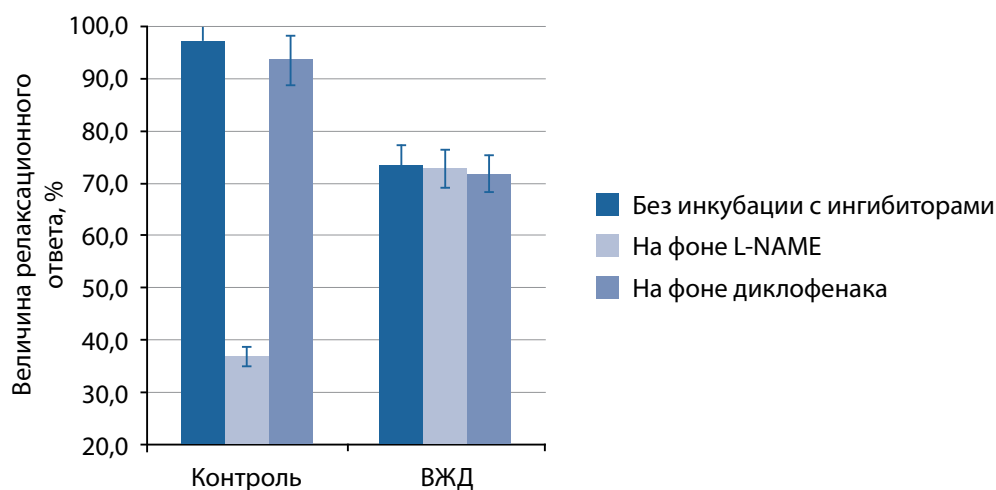


Рис. 4. Релаксационные ответы предсокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий на ацетилхолин (10^{-5} М) в контрольной и диетной группах в условиях отсутствия ингибиторов и после инкубации с L-NAME (10^{-5} М) и с диклофенаком (10^{-5} М). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Fig. 4. Relaxation responses of mesenteric arteries precontracted with phenylephrine to acetylcholine (10^{-5} M) in the control and dietary groups in the absence of inhibitors and after incubation with L-NAME (10^{-5} M) and diclofenac (10^{-5} M). Data are presented as mean $\pm$ SEM mean $\pm$ standard error of the mean.

ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментальных условиях для индукции ожирения и метаболического синдрома у грызунов используются диеты с высоким содержанием жиров и/или углеводов, длительность которых весьма варьирует от нескольких месяцев до года и более [6, 7]. В данном исследовании 6-недельное содержание крыс Sprague–Dawley на ВЖД приводило к умеренному повышению массы и степени ожирения по сравнению с контролем. Несмотря на то что существует корреляция между общим и абдоминальным ожирением, предрасположенность к кардиометаболическим осложнениям, связанным с ожирением, в значительной степени зависит от индивидуальных различий в региональном распределении жира и способности подкожной жировой ткани увеличиваться [8]. Именно абдоминальное (висцеральное) ожирение является объективным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и риска смертности и тесно связано с ранним развитием эндотелиальной дисфункции [9]. Висцеральная жировая ткань у крыс представлена мезентериальной, забрюшинной, эпидидимальной и периваскулярной. Увеличение массы любого из этих депо отражает общее увеличение висцеральной жировой ткани, и ранее было показано, что масса эпидидимальной жировой ткани является надежным критерием ее оценки [5]. Использование ВЖД в данной работе показало, что в отличие от незначительного увеличения веса и индекса ожирения за 6 нед диеты масса жировых эпидидимальных подушечек значительно увеличилась, демонстрируя избыточное накопление висцеральной жировой ткани.

При ожирении, вызванном диетой, возникновение гипергликемии и инсулинорезистентности отмечено в большинстве работ при длительном содержании животных на ВЖД, однако появление этих признаков на более ранних сроках значительно варьирует [10]. В данном исследовании высококалорийное кормление слабо повлияло на углеводный обмен взрослых крыс, поскольку не было обнаружено существенных различий между группами по гликемическим индексам. Более выраженными были изменения, связанные с обменом липидов, в качестве показателя которого был использован уровень триглицеридов в крови.

Некоторое увеличение АД у крыс, находящихся на ВЖД, по сравнению с контрольными наблюдалось уже на 4-й неделе диеты, однако дальнейшего его роста не происходило. Сосудистые осложнения, связанные с ожирением, метаболическим синдромом и с последующим развитием СД2, представляют собой серьезную проблему, которая приводит к ухудшению функционирования ряда органов и вызывает микро- и макроангиопатию. Хотя экспериментально и в крупных клинических исследованиях получены доказательства, что в патогенезе микрососудистых осложнений при диабете важную роль играет гипергликемия, отмечается, что нарушения микрососудистого кровотока, обусловленные дисфункциональными изменениями эндотелия сосудов, возникают на ранних стадиях патогенеза СД2 и проявляются на момент постановки диагноза, когда еще нет явной гипергликемии [11, 12]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется главным образом нарушением баланса между продуцируемыми эндотелием сосудорасширяю-

щими и сосудосуживающими веществами, что приводит к снижению вазодилатационной способности.

Снижение АЦХ-индуцированной вазорелаксации при ожирении и СД было отмечено в целом ряде исследований, однако в некоторых из них подобное нарушение релаксации наблюдается только при длительном содержании животных на ВЖД, и иногда его связывают с естественным процессом старения [10]. В данной работе мы видим, что эти изменения развиваются до значительного изменения показателей углеводного обмена, о чем свидетельствует дозозависимое снижение релаксационных ответов на АЦХ в опытной группе по сравнению с контролем. При этом снижение релаксационных ответов у крыс после ВЖД наблюдалось во всем исследованном диапазоне концентраций, что важно, поскольку в некоторых других моделях ожирения значительное понижение релаксации отмечали лишь при высоких концентрациях АЦХ.

В сосудистом эндотелии наиболее изученным фактором релаксации гладких мышц является оксид азота (NO), который активирует растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках, что приводит к продукции циклического гуанозинмонофосфата и в конечном итоге инициирует процесс расслабления. В норме АЦХ-индуцированное расслабление сосудов осуществляется преимущественно по NO-зависимому пути. Действительно, ингибирование эндотелиальной NO-синтазы L-NAME в контрольной группе приводило к подавлению релаксации, однако не происходило в опытной группе. Это согласуется с данными, полученными в целом ряде экспериментальных и клинических исследований о нарушении данного механизма при ожирении и СД [13]. Серия экспериментов с использованием SNP, являющегося источником экзогенного NO, показала, что вазодилатация, вызванная им, существенно не отличалась у контрольных животных и крыс, находящихся на ВЖД, что свидетельствует о том, что чувствительность гладких мышц сосудов к NO практически не изменилась, а следовательно, зарегистрированное снижение АЦХ-индуцированных ответов у крыс, находящихся на ВЖД, не связано с нарушением в сосудистых гладкомышечных клетках внутриклеточных сигнальных механизмов, активируемых NO. Известно, что ожирение и метаболический синдром тесно связаны с развитием оксидативного стресса, о чем свидетельствует повышение уровня перекисного окисления липидов или окисления белков [14], и снижение синтеза NO за счет подавления активности NO-синтазы в этих состояниях часто объясняют повышением активных форм кислорода. В то же время имеются данные о том, что снижение уровня циркулирующего NO предшествует увеличению окислительного стресса [15].

Необходимо отметить, что ингибирование активности eNOS не приводит к полному подавлению релаксационных ответов на АЦХ. Остаточный ответ на АЦХ сохраняется и после высококалорийного кормления, и он является NO-независимым. Соответственно, в его реализацию вовлечены другие вазодилатационные пути. В частности, в данном исследовании было проверено участие циклооксигеназного пути в расслаблении сосудов, поскольку установлено существование связи между увеличением количества висцерального жира, наличием воспаления и эндотелиальной дисфункцией [16]. В отдельных работах есть сведения, что простагландин (PGI₂) участвует в сохранении эндотелий-зависимой релаксации при диабете, особенно

при диабете 1 типа [17], а пероральное введение аналогов PGI₂ восстанавливает сниженную релаксацию, вызванную АЦХ, в аорте крыс [18]. Однако инкубация сосудистого ложа в растворе с диклофенаком не выявила существенных различий в вазодилатации у контрольных и опытных крыс на применение АЦХ. Возможно, это связано с участием циклооксигеназы в синтезе простаноидов, которые вызывают констрикторные реакции сосудов, и имеются данные о повышении их продукции при сахарном диабете [19, 20]. Одновременное подавление как констрикторных, так и дилаторных реакций может нивелировать регистрируемый суммарный ответ.

Возможность вовлечения других вазорелаксационных путей, в частности опосредуемых через эндотелий-производный гиперполяризующий фактор или сероводород, делает необходимым проведение дальнейших исследований для определения их роли и механизмов реализации в условиях нарушения обмена липидов и углеводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что функциональные изменения сократительной активности

брыжеечных артерий, проявляющиеся в виде снижения индуцированной АЦХ вазорелаксации, наступают при содержании животных на ВЖД на ранней стадии развития ожирения до наступления выраженных нарушений углеводного обмена. Это снижение обусловлено главным образом нарушением NO-зависимого механизма, лежащего в основе АЦХ-индуцированной релаксации в норме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

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

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

Благодарности. Автор выражает благодарность Ивановой Г.Т. за проведенные измерения артериального давления у крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018;122(8):1135–1150. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311912>
- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 4–11. [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):4–11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286> (In Russ.)
- Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Rogers P, Webb GP. Estimation of body fat in normal and obese mice. *Br J Nutr*. 1980;43(1):83–86. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn19800066>. PMID: 7370219.
- Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:351982. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/351982>
- Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., и др. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс // *Juvenis Scientia*. — 2019. — №9–10. — С. 8–13. [Bayrasheva VK, Pchelin IY, Egorova AE, et al. Experimental models of alimentary obesity in rats. *Juvenis Scientia*. 2019;9–10:8–13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32415/jscentia.2019.09-10.02>
- Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0074-1>
- Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction — a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216–2231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.08.006>
- Шамансурова З.М. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови при метаболическом синдроме и сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 12. — №3. — С. 71–74. [Shamansurova ZM. Blood levels of stable nitric oxide metabolites in metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;12(3):71–74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5457>
- Sharma A, Bernatchez PN, de Haan JB. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:750126. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/750126>
- Auberval N, Dal S, Bietiger W, et al. Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2 months on a high-fat diet. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:130. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-130>
- Oishi JC, Castro CA, Silva KA, et al. Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet [published correction appears in Arq Bras Cardiol. 2019 Jan;112(1):116]. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):558–567. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20180086>
- Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3171–3182. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2534>
- Shen B, Ye CL, Ye KH, Liu JJ. Mechanism underlying enhanced endothelium-dependent vasodilatation in thoracic aorta of early stage streptozotocin-induced diabetic mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24(5):422–428.
- Matsumoto K, Morishita R, Tomita N, et al. Impaired endothelial dysfunction in diabetes mellitus rats was restored by oral administration of prostaglandin I₂ analogue. *J Endocrinol*. 2002;175(1):217–223. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1750217>
- Akamine EH, Urakawa TAEVM, de Oliveira MA, et al. Decreased Endothelium-Dependent Vasodilation in Diabetic Female Rats: Role of Prostanoids. *J Vasc Res*. 2006;43(5):401–410. doi: <https://doi.org/10.1159/000094790>
- Ling X, Cota-Gomez A, Flores NC, et al. Alterations in redox homeostasis and prostaglandins impair endothelial-dependent vasodilation in euglycemic autoimmune nonobese diabetic mice. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(8):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.05.027>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]:

Панькова Марина Николаевна, к.б.н. [**Marina N. Pankova**, PhD in biology]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6 [address: 6 Makarov embankment, 199034 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6351-7934>; Scopus Author ID: 6507131004; eLibrary SPIN: 7471-2798; e-mail: mpankova@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Панькова М.Н. Дисфункциональные изменения брыжеечных артерий в ранние сроки ожирения крыс при высокожировой диете // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 158-165. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12842>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pankova MN. Endothelial dysfunction of the mesenteric arteries of rats in the early obesity induced by high-fat. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):158-165. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12842>

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PNPLA3*, *MBOAT7* И *TM6SF2* В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ



© О.В. Смирнова, Д.В. Лагутинская*

Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время поражает более 30% населения. Помимо роли образа жизни и характера питания, последние исследования подчеркивают роль полиморфизмов генов, связанных с катаболизмом и анаболизмом жиров, в манифестации данного состояния и его прогрессии. В работе проанализированы зарубежные публикации, посвященные молекулярным и биохимическим аспектам влияния данных полиморфизмов на состояние печени, а также работы, изучающие их влияние на маркеры печеночной патологии за последние 10 лет. Так, полиморфизмы генов *PNPLA3*, *MBOAT7* и *TM6SF2*, влияя на функциональность экспрессируемых ими белков, приводят к изменению метаболизма жирных кислот в печени, что, в свою очередь, ведет к развитию неалкогольной жировой болезни печени и ее прогрессии. Несмотря на то что вклад полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* неплохо описан как в зарубежной, так и в отечественной литературе, полиморфизмы генов *MBOAT7* и *TM6SF2* и их влияние на неалкогольную жировую болезнь печени, равно как и лежащие в ее основе молекулярно-биохимические механизмы, изучены куда хуже в зарубежных исследованиях и мало упоминаются в российских. Помимо этого, требует дополнительных исследований вопрос выраженности влияния вышеуказанных полиморфизмов на популяции разной этнической и возрастной принадлежности. Данная статья пытается систематизировать имеющиеся данные по этим вопросам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; *PNPLA3*; адипонутрин, *TM6SF2*, *MBOAT7*.

THE ROLE OF POLYMORPHISMS OF *PNPLA3*, *MBOAT7*, AND *TM6SF2* IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN METABOLIC SYNDROME

© Olga V. Smirnova, Darya V. Lagutinskaya*

Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease currently affects more than 30% of the population. Recent studies highlight the role of genetic polymorphisms in genes associated with fat catabolism and anabolism in the manifestation of this condition and its progression. The work analyzes foreign publications on the molecular and biochemical aspects of these polymorphisms, as well as works studying their effect on the state of the liver and markers of its pathology over the past 10 years. Thus, polymorphisms of the *PNPLA3*, *MBOAT7*, and *TM6SF2*, affecting the functionality of the proteins they express, lead to a change in the metabolism of fatty acids in the liver, which in turn leads to the development of NAFLD and its progression. Despite the fact that the contribution of the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene is well described both in foreign and Russian articles, polymorphisms of the *MBOAT7* and *TM6SF2* genes and their effect on NAFLD, as well as the molecular biochemical mechanisms underlying it, have been studied much worse in foreign studies and are little mentioned in Russian ones. In addition, the issue of the severity of the influence of the above polymorphisms on populations of different ethnic and age groups requires additional research. This work attempts to systematize the available data on these issues.

KEYWORDS: non alcoholic Fatty Liver Disease; *PNPLA3*; adiponutrin, *TM6SF2*, *MBOAT7*.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это состояние, поражающее, по разным оценкам, до 30% взрослого населения и связанное в первую очередь с избыточным накоплением жира в печени, которое может варьировать от незначительных степеней выраженности до стеатоза и стеатогепатита [1]. В настоящее время считается, что НАЖБП является печеночной манифестацией метаболического синдрома [2]. Безусловно, роль в развитии данного состояния играют несбалансированная диета, богатая углеводами и насыщенными жирными кислотами, а также низкая физическая активность, спо-

собствующие набору избыточного веса в абдоминальной области [3]. Однако исследования последних 10 лет показывают, что функциональность белков, отвечающих за метаболизм жирных кислот, равно как и выраженность их экспрессии, могут вносить определенный вклад не только в развитие самой НАЖБП, но и в дальнейшую прогрессию данного состояния до фиброза и цирроза с возможной гепатоцеллюлярной карциномой [4]. В русскоязычной литературе более всего изучена распространенность и вклад полиморфизма гена rs738409 *PNPLA3* в развитие НАЖБП, остальным же генам, связанным с течением данного заболевания, уделено гораздо меньше внимания как в оригинальных исследованиях,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



так и в обзорной литературе. Поэтому поиск литературы преимущественно производился в англоязычных базах данных (PubMed). В качестве запросов использовались следующие ключевые слова «PNPLA3 and nonalcoholic fatty liver disease», «TM6SF2 and nonalcoholic fatty liver disease», «MBOAT7 and nonalcoholic fatty liver disease». В обзор включались оригинальные исследования, клинические испытания и метаанализы за последние 10 лет (2011–2021).

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *PNPLA3* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ген *PNPLA3* кодирует белок адипонутрин, который крайне активно экспрессируется в клетках сетчатки глаза и stellatных клетках печени. Если говорить о выраженности экспрессии белка в печени в целом, то можно отметить, что его экспрессия в stellatных клетках значительно превосходит таковую в гепатоцитах. Активность данного гена регулируется уровнем ретинола в клетке: чем выше его содержание в клетке, тем ниже экспрессия данного гена, инсулин, напротив, обладает активирующим воздействием. Экспрессируемый белок адипонутрин в stellatных клетках обладает выраженной гидролитической активностью по отношению к ретинолу и лизофосфатидной кислоте и участвует в образовании липидных капель. При мутации *PNPLA3* rs738409 (I148M) ретинил-эстеразная активность данного белка не проявляется, однако ацилтрансферазная активность по отношению к лизофосфатидной кислоте становится выше [5–7]. Происходящая при данной мутации замена изолейцина на метионин приводит к изменению конформации активного центра таким образом, что субстрат более не способен связаться с ним. Вероятно, вышеописанные изменения и приводят к избыточному накоплению жиров в клетках печени [8]. Исследование D. Linden и соавт. подтверждает это, проведенная ими терапия антисмысловыми олигонуклеотидами (или же антисенс-терапия, блокирующая синтез определенного белка путем блокирования мРНК антисмысловыми олигонуклеотидами) у мышей, приводящая к сайленсингу гена, вызвала уменьшение доли жировой ткани в печени [9]. Фенотипические проявления данного полиморфизма связываются с повышенным индексом массы тела, печеночным ожирением и стеатозом и повышением уровня биохимических показателей, например аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [10].

Также предполагается, что эстроген у женщин может оказывать протективный эффект и снижать негативное влияние, вызванное данной мутацией. Возможно, именно это может приводить к более выраженной НАЖБП у мужчин [11]. Полиморфизм rs738409 способен влиять на развитие неалкогольного стеатогепатита и фиброза, а в дальнейшем и цирроза у пациентов с НАЖБП [12, 13]. Отмечаются повышенный риск развития печеночной декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы, а также повышение риска смерти от болезней печени. Важно отметить, что наличие фиброза в стадиях F3–F4 в сочетании с данным полиморфизмом являлось единственным независимым предиктором гепатоцеллюлярной карциномы [14]. Кроме этого, наличие данного полиморфизма связывается с повышением общей смертности в популяции [15].

Отмечается и роль полиморфизма rs738409 в развитии почечной недостаточности на фоне НАЖБП. Например, показано повреждение почечных клубочков и канальцев у пациентов с НАЖБП [16, 17].

При пересадке печени необходимо учитывать наличие мутации гена *PNPLA3* не только у реципиента, но и у донора, поскольку экспрессия именно этого варианта в печени (в отличие от внепеченочной экспрессии) способствует развитию печеночного ожирения после трансплантации, если донор тоже имеет данную мутацию [18, 19].

У детей наличие полиморфизма *PNPLA3* p. Ile148Met также связано с развитием НАЖБП и повреждением печени в раннем возрасте [20].

Полиморфизм rs738409 является одним из самых изученных в контексте влияния на возникновение и развитие НАЖБП. Также известны и конформационные изменения в самом адипонутрине, приводящие к нарушению его работы в печени.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *TM6SF2* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Другим полиморфизмом, связанным с неблагоприятным течением НАЖБП, является *TM6SF2* rs58542926 [21]. Несмотря на то что его влияние на особенности метаболизма жирных кислот в печени широко описано, структура самого белка изучена в куда меньшей степени. Предполагается, что данный белок имеет от 7 до 10 трансмембранных (ТМ) доменов, также для него идентифицированы tandemные повторы в области ТМ-доменов и консервативный домен EXPERA, имеющий стерол-изомеразную активность. Это позволяет предположить, что роль этого белка может быть связана с метаболизмом стерола [22, 23]. Связь данного полиморфизма с вышеуказанной патологией подтверждается у европейской и азиатской популяций, однако для жителей Латинской Америки, например, бразильцев, не обнаружено значительной ассоциации мутантного генотипа *TM6SF2* с развитием НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита. Это необходимо учитывать при экстраполяции результатов исследований на представителей разных рас и этнических принадлежностей [24, 25]. Важно отметить, что мутация влияет на стабильность белка и период его полужизни в клетке. Проявляются эти изменения следующим образом: происходит уменьшение секреции триглицеридов печенью, кроме того, оказывается влияние на экспрессию аполипопротеина В (АпоВ). АпоВ накапливается в эндоплазматическом ретикулуле, и его дальнейший транспорт в аппарат Гольджи блокируется, что, в свою очередь, мешает транспорту холестерина из клетки [26]. Сам *TM6SF2* выполняет свою функцию по стабилизации АпоВ, связываясь с ним в пространстве. В этом комплексе участвует белок ERLIN, который, не взаимодействуя с АпоВ, связывается с *TM6SF2*, способствуя стабилизации комплекса с АпоВ [27].

Кроме этого, носительство мутантного генотипа ТТ полиморфизма rs58542926 влияет на состав переносимых липопротеинами жирных кислот. Так, липопротеины очень низкой плотности 1 (ЛПОНП1) и ЛПОНП2 содержали меньше ненасыщенных жирных кислот, однако число насыщенных жирных кислот в них возрастало [28].

Поэтому влияние *TM6SF2* на белки-транспортёры может являться частью того механизма, который обуславливает эффекты, оказываемые на метаболизм жирных кислот в печени.

Нокаутная по данному гену культура клеток HuH7 показала повышенное накопление мононенасыщенных и насыщенных жирных кислот. Данные клетки имели сниженное количество фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в мембранах. Данные фосфолипиды, как правило, и несут в себе мононенасыщенные и насыщенные жирные кислоты. При этом отмечается повышение их внутриклеточной концентрации [29]. Сходный эффект наблюдается и у пациентов — носителей данного варианта нуклеотидной последовательности. В плазме крови наблюдается дефицит полиненасыщенных жирных кислот, они куда меньше включаются в триглицериды и фосфатидилхолин. Кроме этого, сниженная экспрессия гена *TM6SF2* может влиять на коэкспрессируемые гены. Например, гены, связанные с образованием триглицеридов и ЛПОНП, также имели меньшую экспрессию, тогда как гены, связанные с окислением жирных кислот, экспрессировались гораздо сильнее [30].

Иные проявления связывают с влиянием на биохимические показатели крови. Показано, что у детей с ожирением наличие данного варианта нуклеотидных последовательностей связано с низкими уровнями триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и холестерина в крови, при этом уровень АЛТ был повышен. Кроме этого, было отмечено наличие стеатоза печени [31]. У взрослых пациентов — носителей данной мутации отмечаются изменения в метаболизме глюкозы и уровнях адипонектина и глюкозависимого инсулинотропного полипептида после приема пищи [32]. Кроме этого, данный полиморфизм связан с повышением риска развития фиброза и тем, насколько он будет выражен, а также со значительной жировой инфильтрацией печени [33, 34]. Для этого гена, как и для *PNPLA3*, отмечается влияние на состояние почек у пациентов с НАЖБП. У данной группы пациентов наблюдается более высокая оцененная скорость клубочковой фильтрации, но при этом альбуминурия выражена в меньшей степени [35]. Также можно отметить, что диетотерапия у пациентов с данным полиморфизмом имеет ряд особенностей. Так, повышение количества рыбы в рационе (как источника полиненасыщенных жирных кислот) связывается с большим риском развития НАЖБП. Но в целом авторы подчеркивают, что применение диеты для пациентов с НАЖБП способно нивелировать негативные метаболические аспекты данной мутации [36, 37].

Несмотря на то что проявления полиморфизма *TM6SF2* rs58542926 изучены достаточно хорошо, сама структура этого белка и возможные конформационные изменения, связанные с данной нуклеотидной заменой, требуют дополнительных исследований.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *MBOAT7* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ген *MBOAT7* расположен на длинном плече 19 хромосомы, его продуктом является белок LPIAT1, который представляет собой ацилтрансферазу. Это трансмембранный белок с 6 ТМ-доменами, предполагается, что его каталитический центр расположен во внутриклеточном

пространстве. LPIAT1 проявляет наибольшую активность по отношению к полиненасыщенным жирным кислотам, в частности, к 20:4-CoA и 20:5-CoA, используя их в качестве доноров ацильного остатка для образования фосфолипидов. Миссенс-мутация rs641738 приводит к потере ацилтрансферазной активности этого белка [38, 39]. Показано, что функциональная недостаточность данного белка у мышей, которых кормили кормом с высоким содержанием жиров, привела к развитию стеатоза и фиброза. В культуре клеток печени *in vitro* отмечается избыточное накопление триглицеридов и коллагена, что является следствием нарушения работы LPIAT1 [40]. Наличие полиморфизма rs641738 ассоциировано с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [41].

Некоторое количество исследований посвящено влиянию вышеуказанного полиморфизма на течение НАЖБП у детей с ожирением. В исследовании PANIC показано, что носители мутантного аллеля Т имели склонность к более выраженному ожирению, повышенному уровню С-реактивного белка и АЛТ. При этом необходимо отметить, что для детей с мутацией в данном участке отмечалась тенденция увеличения активности АЛТ. За 2 года наблюдений показатель АЛТ вырос с 7% до 10% от нормального уровня [42]. При этом исследование 2021 г. не показало связи между наличием мутации rs641738 и изменением активности АЛТ и АСТ у детей с ожирением [43]. Подобное противоречие, безусловно, требует более тщательного исследования и накопления данных для однозначных выводов. Для этого полиморфизма, как и для других, отмечается влияние этноса на проявление его негативных эффектов. У детей из европеоидной популяции данный полиморфизм оказался связан с повышенным уровнем инсулина и сниженной чувствительностью к нему, а также с большим процентом печеночного жира. Однако этот эффект не был обнаружен у детей из латиноамериканской и африканской популяций [44].

В целом можно говорить о том, что роль полиморфизма rs641738 в развитии НАЖБП, а также его влияние на структурную и функциональную активность экспрессируемого геном *MBOAT7* белка изучены довольно слабо, равно как и фенотипические проявления в различных группах пациентов с НАЖБП.

СОВОКУПНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ *PNPLA3*, *TM6SF2* И *MBOAT7* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Нельзя не упомянуть о совокупном влиянии носительства данных полиморфизмов на состояние пациентов с НАЖБП. Показано, что аддитивный эффект полиморфизмов *TM6SF2* E167K и *PNPLA3* I148M способствует увеличению экспрессии генов *SREBP-1c* (транскрипционный фактор, регулирующий доступность холестерина в клетке) и *FASN* (ген синтазы жирных кислот), при этом отдельный вклад этих мутаций в усиление экспрессии был гораздо меньше [45]. Также наличие полиморфизмов *PNPLA3* и *TM6SF2* связывается с повышением уровня аминотрансфераз в крови [46]. Для полиморфизмов генов *TM6SF2* и *MBOAT7* не отмечается совокупного влияния на состояние печени и развитие фиброза. Кроме того, их взаимодействие не влияет на оказываемые полиморфизмом *PNPLA3* rs738409 эффекты [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеописанные полиморфизмы генов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *MBOAT7* способны оказывать различные эффекты. В первую очередь они влияют на саму структуру белков, которые описаны для адипонутрина и LPIAT, что приводит к потере их ацилтрансферазной активности. Для белка, являющегося продуктом гена *TM6SF2*, плохо описаны как его структура, так и эффект данной замены на функционирование и регуляцию работы других белков, вовлеченных в метаболизм жирных кислот в печени. Хотя накопленная в ходе исследований информация позволяет делать некоторые выводы об особенностях функционирования данных белков в норме и патологии, требуются дополнительные исследования. Зачастую фенотипические проявления вышеописанных генов связаны не только с влиянием на состояние печени, они способны негативно влиять на работу почек. Исследования последних 10 лет показывают, что мутации генов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *MBOAT7* как по отдельности, так и совокупно оказывают негативное влияние на метаболизм жиров в печени и на его регуляцию, однако данных недостаточно, чтобы повсеместно

применять полученные знания в диагностике и терапии. Вопросы, связанные с изучением влияния работы белков — участников липидного обмена на состояние печени при НАЖБП, требуют дополнительных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Финансирование осуществляется в рамках Госзадания № 0287-2021-0005 «Исследование молекулярно-генетических и регуляторно-метаболических механизмов функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях».

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

Участие авторов. Смирнова О.В. — получение и анализ данных, написание статьи; Лагутинская Д.В. — получение и анализ данных, 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

- Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Корой П.В., Сляднева С.А., Ягода А.В. Взаимосвязь метаболического синдрома с молекулами адгезии при неалкогольной жировой болезни печени // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2020. — Т. 15. — №1. — С. 23-27. [Koroi PV, Slyadnev SA, Yagoda AV. Relationship of metabolic syndrome with adhesion molecules in non-alcoholic fatty liver disease. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(1):23-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020>
- Setroame AM, Kormla Affrim P, Abaka-Yawson A, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Premenopausal and Postmenopausal Women in Ho Municipality: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int.* 2020;2020(6):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2168381>
- Costanzo A, Pacifico L, Chiesa C, et al. Genetic and metabolic predictors of hepatic fat content in a cohort of Italian children with obesity. *Pediatr Res.* 2019;85(5):671-677. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0303-1>
- Pirazzi C, Valenti L, Motta B, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet.* 2014;23(15):4077-4085. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>
- Kumari M, Schoiswohl G, Chitruja C, et al. Adiponutrin Functions as a Nutritionally Regulated Lysophosphatidic Acid Acyltransferase. *Cell Metab.* 2012;15(5):691-702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.05.001>
- Peregud DI, Baronets VY, Lobacheva AS, et al. PNPLA3 rs738409 associates with alcoholic liver cirrhosis but not with serum levels of IL6, IL10, IL8 or CCL2 in the Russian population. *Ann Hepatol.* 2021;20(6):100247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaohep.2020.08.065>
- Xin Y-N, Zhao Y, Lin Z-H, et al. Molecular dynamics simulation of PNPLA3 I148M polymorphism reveals reduced substrate access to the catalytic cavity. *Proteins Struct Funct Bioinforma.* 2013;81(3):406-414. doi: <https://doi.org/10.1002/prot.24199>
- Lindén D, Ahnmark A, Pingitore P, et al. Pnpla3 silencing with antisense oligonucleotides ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in Pnpla3 I148M knock-in mice. *Mol Metab.* 2019;22(3):49-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.013>
- Xia M-F, Lin H-D, Chen L-Y, et al. The PNPLA3 rs738409 C>G variant interacts with changes in body weight over time to aggravate liver steatosis, but reduces the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019;62(4):644-654. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4805-x>
- Delik A, Akkiz H, Sadik D, et al. The effect of PNPLA3 polymorphism as gain in function mutation in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(1):84-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01026-x>
- Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Porcari A, et al. The PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism is associated with the risk of progression to cirrhosis in NAFLD patients. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(8):967-973. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1161066>
- Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):466-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaohep.2018.10.004>
- Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):935-944.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.011>
- Wijarnpreecha K, Scribani M, Raymond P, et al. PNPLA3 gene polymorphism and overall and cardiovascular mortality in the United States. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(10):1789-1794. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15045>
- Sun D, Zheng K, Xu G, et al. PNPLA3 rs738409 is associated with renal glomerular and tubular injury in NAFLD patients with persistently normal ALT levels. *Liver Int.* 2020;40(1):107-119. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14251>
- Wu J-T, Liu S-S, Xie X-J, et al. Independent and joint correlation of PNPLA3 I148M and TM6SF2 E167K variants with the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01207-9>
- Trunecka P, Mikova I, Dlouha D, et al. Donor PNPLA3 rs738409 genotype is a risk factor for graft steatosis. A post-transplant biopsy-based study. *Dig Liver Dis.* 2018;50(5):490-495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.030>
- Liu Z, Chen T, Lu X, et al. PNPLA3 I148M variant affects non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2015;21(34):10054-10056. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.10054>
- Krawczyk M, Liebe R, Maier IB, et al. The Frequent Adiponutrin (PNPLA3) Variant p.Ile148Met Is Associated with Early Liver Injury: Analysis of a German Pediatric Cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/205079>
- Li Y, Liu S, Gao Y, et al. Association of TM6SF2 rs58542926 gene polymorphism with the risk of non-alcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma in Chinese Han population. *BMC Biochem.* 2019;20(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12858-019-0106-3>
- Sanchez-Pulido L, Ponting CP. TM6SF2 and MAC3, new enzyme homologs in sterol metabolism and common metabolic disease. *Front Genet.* 2014;5(1):3. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00439>

23. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et. al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):352-358. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2901>
24. Xu M, Li Y, Zhang S, et. al. Interaction of TM6SF2 E167K and PNPLA3 I148M variants in NAFLD in northeast China. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):456-460. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.10.005>
25. Lisboa Q, Nardelli M, Pereira P, et. al. PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2020;12(10):792-806. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i10.792>
26. Ehrhardt N, Doche M, Chen S, et. al. Hepatic Tm6sf2 overexpression affects cellular ApoB-trafficking, plasma lipid levels, hepatic steatosis and atherosclerosis. *Hum Mol Genet.* 2017;26(14):2719-2731. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx159>
27. Li B-T, Sun M, Li Y-F, et. al. Disruption of the ERLIN-TM6SF2-APOB complex destabilizes APOB and contributes to non-alcoholic fatty liver disease. *PLOS Genet.* 2020;16(8):e1008955. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008955>
28. Boren J, Adiels M, Bjornson E, et. al. Effects of TM6SF2 E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans. *JCI Insight.* 2020;5(24):e1444079. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144079>
29. Ruhanen H, Nidhina Haridas PA, Eskelinen E-L, et. al. Depletion of TM6SF2 disturbs membrane lipid composition and dynamics in HuH7 hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(7):676-685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.04.004>
30. Luukkonen P, Zhou Y, Nidhina Haridas P, et. al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(1):128-136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.004>
31. Grandone A, Cozzolino D, Marzullo P, et. al. TM6SF2 Glu167Lys polymorphism is associated with low levels of LDL-cholesterol and increased liver injury in obese children. *Pediatr Obes.* 2016;11(2):115-119. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12032>
32. Musso G, Cipolla U, Maurizio C, et. al. TM6SF2 rs58542926 variant affects postprandial lipoprotein metabolism and glucose homeostasis in NAFLD. *J Lipid Res.* 2017;58(6):1221-1229. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M075028>
33. Eslam M, Mangia A, Berg T, et. al. Diverse Impacts of the rs58542926 E167K Variant in TM6SF2 on Viral and Metabolic Liver Disease Phenotypes. *Hepatology.* 2016;64(1):34-46. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28475>
34. Zhou Y, Llauro G, Oresic M, et. al. Circulating triacylglycerol signatures and insulin sensitivity in NAFLD associated with the E167K variant in TM6SF2. *J Hepatol.* 2015;62(3):657-663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.010>
35. Musso G, Cassader M, Gambino R, et. al. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 Gene Variants Affect Renal Disease and Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2015;62(2):658-659. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27643>
36. Krawczyk M, Stachowska E, Milkiewicz P, et. al. Reduction of Caloric Intake Might Override the Prosteatotic Effects of the PNPLA3 p.I148M and TM6SF2 p.E167K Variants in Patients with Fatty Liver: Ultrasound-Based Prospective Study. *Digestion.* 2016;93(2):139-148. doi: <https://doi.org/10.1159/000441185>
37. Kalafati IP, Dimitriou M, Borsia D, et. al. Fish intake interacts with TM6SF2 gene variant to affect NAFLD risk: results of a case-control study. *Eur J Nutr.* 2019;58(4):1463-1473. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1675-4>
38. Caddeo A, Jamialahmadi O, Solinas G, et. al. MBOAT7 is anchored to endomembranes by six transmembrane domains. *J Struct Biol.* 2019;206(3):349-360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2019.04.006>
39. Caddeo A, Hedfalk K, Romeo S, Pingitore P. LPIAT1/MBOAT7 contains a catalytic dyad transferring polyunsaturated fatty acids to lysophosphatidylinositol. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2021;1866(5):158891. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.158891>
40. Tanaka Y, Shimanaka Y, Caddeo A, et. al. LPIAT1/MBOAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover. *Gut.* 2021;70(1):180-193. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320646>
41. Donati B, Dongiovanni P, Romeo S, et. al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep.* 2017;7(1):4492. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04991-0>
42. Viitasalo A, Eloranta A-M, Atalay M, et. al. Association of MBOAT7 gene variant with plasma ALT levels in children: the PANIC study. *Pediatr Res.* 2016;80(5):651-655. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.139>
43. Zusi C, Morandi A, Maguolo A, et. al. Association between MBOAT7 rs641738 polymorphism and non-alcoholic fatty liver in overweight or obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(5):1548-1555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.020>
44. Umamo G, Caprio S, Sessa A, et. al. The rs626283 Variant in the MBOAT7 Gene is Associated with Insulin Resistance and Fatty Liver in Caucasian Obese Youth. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):376-383. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.1>
45. Chen L, Du S, Lu L, et. al. The additive effects of the TM6SF2 E167K and PNPLA3 I148M polymorphisms on lipid metabolism. *Oncotarget.* 2017;8(43):74209-74216. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18474>
46. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg J, et. al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res.* 2017;58(1):247-255. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.P067454>
47. Basyte-Bacevice V, Skieceviciene J, Valantiene I, et. al. TM6SF2 and MBOAT7 Gene Variants in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1277. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061277>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Лагутинская Дарья Владимировна [Darya V. Lagutinskaya];** адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г [address: 3g Partizana Zheleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>; Scopus Author ID: 57208819963; eLibrary SPIN: 4745-2729; e-mail: dlagut1210@gmail.com

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор [Olga V. Smirnova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>; Researcher ID: C-2722-2018; Scopus Author ID: 56350970700; eLibrary SPIN: 2198-0265; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Роль полиморфизмов генов *PNPLA3*, *MBOAT7* и *TM6SF2* в развитии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 166-170. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12855>

TO CITE THIS ARTICLE:

Smirnova OV, Lagutinskaya DV. The role of polymorphisms of *PNPLA3*, *MBOAT7*, and *TM6SF2* in the development of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2022;19(2):166-170. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12855>

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ЮНОШЕЙ



© О.В. Филатова*, Е.В. Куцева, И.Ю. Воронина

Алтайский государственный университет, Барнаул, Россия

Обоснование. Показано, что развитие ожирения и ассоциированных с ним нарушений здоровья прямо связано с изменениями пищевого поведения (ПП) и психоэмоционального состояния. Однако приведенные исследования проводились на лицах, страдающих ожирением, — пациентах медучреждений. Исследования, касающиеся молодых людей, посвящены в основном социологическим и психологическим аспектам ПП.

Цель. Изучить психологические характеристики, особенности пищевого поведения и их взаимосвязи с показателями фактического питания и компонентного состава тела у юношей.

Методы. Проведено многоцентровое поперечное выборочное обследование юношей в возрасте от 17 до 21 года. Выполнено обследование нарушений ПП, на основании которого были сформированы 5 групп. Группу 1 (сравнения) составили юноши без нарушений ПП. Группу 2 составили юноши с нарушением эмоциогенного ПП. Группу 3 составили юноши с нарушением ограничительного ПП; группу 4 — юноши с нарушением экстерналичного ПП; группу 5 — юноши с сочетанием нарушения эмоциогенного и ограничительного ПП. Для исследования типов ПП использовали Голландский опросник DEBQ. Актуальное психическое состояние обследуемых изучали с помощью клинко-психологического теста — опросника выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R). Компонентный состав тела оценивали при помощи аппарата для биоимпедансометрии ABC-01 «Медасс». Оценку фактического питания методом частотного анализа проводили с помощью компьютерной программы «Анализ состояния питания человека».

Результаты. В исследование включены 96 добровольцев. У юношей с нарушением экстерналичного ПП показано увеличение среднесуточного потребления энергии, что привело к увеличению жировой массы тела, %. У молодых людей с нарушениями ПП показано повышение баллов по шкалам «Соматизация», «Обсессивность-компульсивность» и «Тревожность» по сравнению с референтными значениями. Уровень депрессии у юношей коррелировал с выраженностью эмоциогенного ПП ($r=0,455$; $p<0,001$), но в большей степени он связан с выраженностью экстерналичного ПП ($r=0,608$; $p<0,001$). Уровень тревоги, напротив, более сильно положительно коррелировал с выраженностью эмоциогенного ($r=0,575$; $p<0,001$), чем экстерналичного типов ПП ($r=0,391$; $p<0,001$).

Заключение. Нарушения ПП у юношей ассоциированы с психофизиологическими особенностями, расстройствами приема пищи, лежащими в основе накопления жировой ткани в организме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пищевое поведение; личностные особенности; фактическое питание; биоимпедансометрия.

PSYCHOLOGICAL, MORPHOLOGICAL AND DIETIC ASPECTS OF VIOLATIONS OF FOOD BEHAVIOR OF YOUNG PEOPLE

© Olga V. Filatova*, Elena V. Kutseva, Inna Yu. Voronina

Altai State University, Barnaul, Russia

BACKGROUND: The article shows that the development of obesity and associated health disorders is directly related to the changes in eating behavior (EB) and the psychoemotional state. However, the considered studies were carried out in obese patients of medical institutions only. The research in young people focuses mainly on the sociological and psychological aspects of EB.

AIM: To study the psychological characteristics, eating behavior features and their relationship with the indicators of actual nutrition and the body composition in young men.

MATERIALS AND METHODS: A multicenter, cross-sectional sample survey of young men aged 17 to 21 was performed. A survey of violations of the EB was carried out, on the basis of which 5 groups of young men were formed. Group 1 (comparison) consisted of young men without violations of the EB. Group 2 consisted of young men with impaired emotionogenic EB. Group 3 consisted of boys with violations of the restrictive PP; group 4 — young men with impaired external EB; group 5 — young men with a combination of impairment of emotionogenic and restrictive EB. We used the Dutch DEBQ questionnaire to study the types of eating behavior. The current mental state of the testees was evaluated by a clinical and psychological test — Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). The body composition was assessed with the ABC-01 «Medass» bioimpedansometry device. The «Analysis of the human nutritional state» computer program was applied to estimate the actual nutrition by the frequency analysis method.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: The study included 96 volunteers. Young men with impaired external EB feature an increase in the daily average energy consumption, which resulted in an increase in BFM%. In young people with eating disorders, an increase in scores on the «Somatization», «Obsession-compulsion», and «Anxiety» scales as compared to the reference values is testified. The depression level in young men correlated with the severity of emotiogenic eating behavior ($r = 0.455$, $p < 0.001$). However, it is associated with the severity of external EB to a greater extent ($r = 0.608$, $p < 0.001$). On the contrary, the anxiety level more strongly correlated with the severity of emotiogenic EB ($r = 0.575$, $p < 0.001$) rather than of external EB type ($r = 0.391$, $p < 0.001$).

CONCLUSION: EB disorders in young men are associated with psychophysiological features, eating disorders accounting for the accumulation of adipose tissue in the body.

KEYWORDS: eating behavior; eating disorders; body composition; adipose tissue.

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушение пищевого поведения (ПП) является одной из основных медико-психолого-социальных проблем не только в России, но и во многих других странах мира [1]. Под ПП понимается отношение личности непосредственно к пище, к ее приему, модель питания в нормальных условиях и в условиях стресса, а также в целом поведение человека, ориентированное на образ собственного тела и деятельность по его формированию. Другими словами, ПП включает индивидуальные для каждой личности формы взаимодействия, привычки и эмоции, возникающие по отношению к еде, и формируется под влиянием семейных, социально-культурных, психофизиологических, национальных и этнических особенностей [2]. На сегодняшний день типы ПП разделяют на клинические — в основном на анорексию и булимию и «здоровые» — эмоциональный, экстернальный и ограничительный типы ПП [1]. Анализ результатов опубликованных исследований позволяет подтвердить тезис о том, что нарушения ПП связаны с различными психическими и соматическими расстройствами. Неадаптивные типы ПП являются факторами риска развития различных патологий, основной (и наиболее изученной) из которых является группа метаболических расстройств, и в первую очередь — ожирение. Показано, что развитие ожирения и ассоциированных с ним нарушений здоровья прямо связано с изменениями ПП и психоэмоционального состояния [3, 4]. Однако приведенные исследования проводились на лицах, страдающих ожирением, — пациентах медучреждений. Исследования, касающиеся молодых людей, посвящены в основном социологическим и психологическим аспектам ПП [5, 6], только в части работ, помимо Голландского опросника пищевого поведения и других методик психодиагностики, использованы антропометрические методы исследования, в том числе индекс массы тела [7, 8], методы клинического обследования [7, 9].

ЦЕЛЬ

У практически здоровых юношей изучить психологические характеристики, особенности пищевого поведения и их взаимосвязи с показателями фактического питания и компонентного состава тела.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе Алтайского государственного университета г. Барнаула.

Время исследования. Набор участников исследования проводился в период с сентября 2019 по декабрь 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция: юноши-добровольцы.

Критерии включения: пол (мужской), юношеский возраст (от 17 до 21 года).

Критерии исключения: не применялись.

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

Использовалась простая случайная выборка. Выборка групп формировалась произвольно согласно критериям включения.

Дизайн исследования

Одномоментное открытое многоцентровое неконтролируемое наблюдательное нерандомизированное исследование.

Описание медицинского вмешательства

В рамках исследования проводились антропометрия, оценка фактического питания, компонентного состава тела.

Психологическая диагностика проводилась в индивидуальном порядке. Проведена ознакомительная беседа с пациентами с пояснением целей исследования. Всем обследуемым предлагалось заполнить опросники Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) [10], состоящий из 33 вопросов; психопатологической симптоматики SCL-90-R [11], состоящий из 90 вопросов. Перед началом психодиагностики была разъяснена инструкция к ее выполнению.

Методы

1. Антропометрия включала измерение массы тела, длины тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), с последующим расчетом индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2$) и соотношения ОТ/ОБ. Оценка физического развития проводилась с помощью программы WHOAnthroPlus (версия 3.2.2, январь 2011 г.).
2. Оценку фактического питания методом частотного анализа проводили с помощью компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», версия 1.2.4 (ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2006 гг.).
3. Морфологические аспекты пищевого поведения уточнялись с помощью оценки компонентного состава тела. Компонентный состав тела оценивали при помощи аппарата для биоимпедансометрии ABC-01 «Медасс», который позволяет определять жировую

массу (ЖМТ), тощую безжировую массу (ТМТ), активную клеточную массу (АКМ), массу скелетной мускулатуры (СММ), общее количество жидкости в организме, внеклеточную жидкость, основной обмен (ОО), удельный основной обмен (УОО).

4. При исследовании нарушений ПП использовали Dutch Eating Behavior Questionnaire DEBQ [10] для выявления ограничительного, эмоциогенного или экстерналистического пищевого поведения. Опросник DEBQ, разработанный T. VanStrein (1986 г.), состоит из 33 вопросов для оценки эмоциогенного ПП (13 вопросов), ограничительного (10 вопросов) и экстерналистического ПП (10 вопросов). На каждый вопрос имеется 5-балльная шкала оценки ответа от 1 («никогда») до 5 («очень часто»). Экстерналистическое ПП представляет собой избыточное потребление пищи в ответ на внешние раздражители (красивый внешний вид еды, ее запах и т.д.), стимулом эмоциогенного ПП является эмоциональный дискомфорт (при беспокойстве, разочаровании, ощущении одиночества и т.д.). Ограничительное ПП проявляется избыточным самоконтролем и ограничением в потреблении пищи. При этом нормальными значениями, согласно оригинальному исследованию, считались: до 1,76 балла для ограничительного ПП, до 1,69 для эмоциогенного и до 2,63 для экстерналистического типов ПП [10]. Результаты исследований отечественных ученых (Ю.Л. Савчикова, 2005; И.А. Рукавишников, 2006; И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.Г. Вознесенская, 2006; И.Г. Малкина-Пых, 2007; О.И. Салмина, 2010, А.В. Санатова, 2011; Е.А. Андреева, 2012) подтверждают, что опросник пищевого поведения DEBQ удовлетворяет критериям валидности и надежности [5].
5. Актуальное психическое состояние обследуемых изучали с помощью клинко-психологического теста — опросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised — SCL-90-R) [11], ответы на 90 утверждений которого сформировали 9 основных шкал (соматизация, обсессивность-компульсивность, межличностная сензитивность, депрессивность, тревожность, враждебность, фобическая тревожность, паранойяльность, психотизм).

Основной исход исследования

Определены и изучены антропометрические показатели; компонентный состав тела, характеризующий количество жировой ткани; типы нарушений ПП и показатели, характеризующие психоэмоциональное состояние обследованных лиц в исследуемых группах.

Анализ в подгруппах

Участников исследования разделили на 4 группы: группы лиц с нарушением эмоциогенного, ограничительного, экстерналистического и с сочетанием нарушения эмоциогенного и ограничительного ПП. Группу сравнения составили лица без нарушений ПП.

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен этическим комитетом, постановили: одобрить представленную статью для направления в журнал «Ожирение и метаболизм». Выписка из протокола № 5 локального Этиче-

ского комитета от 27 марта 2020 г. Заседание состоялось в помещении Алтайского государственного университета по адресу: пр. Ленина, 61. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка данных проведена с использованием программного продукта SPSS 21.0. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M), среднеквадратичного отклонения (SD). Количественные признаки, имеющие распределение, отличающееся от нормального, представлены в виде медианы (Me), интерквартильного интервала (Q_{25-75}). Выборки данных проверяли на нормальность распределения, для чего был использован критерий Шапиро–Уилка при уровне значимости $p > 0,05$. Для сравнения групп использовали критерий множественного сравнения Крускала–Уоллиса. Различия значений исследуемых параметров считали статистически значимыми при 95% пороге вероятности ($p < 0,05$). Для выяснения взаимосвязей между изученными показателями проводили корреляционный анализ по Спирмену. Для определения статистической значимости различий между долями использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Обследованы 96 юношей — добровольцы. Средний возраст $19,2 \pm 1,84$ года. Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1. Величина ИМТ в целом по группам свидетельствует о нормальных массоростовых отношениях. Исключение составила группа лиц с нарушением экстерналистического типа ПП. Среднее значение ИМТ в этой группе попадает в интервал выше 75-го центиля ($> 24,2 \text{ кг/м}^2$) [12]. Юноши этой группы имели более высокие показатели остальных антропометрических характеристик (ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ). У 2 человек ИМТ имеет величину выше 97-го центиля [12], ОТ у них же превышает величину 94 см, что является критерием абдоминального ожирения.

Основные результаты исследования

Результаты анализа потребления энергии и макронутриентов свидетельствуют о существенном влиянии особенностей ПП на характер питания юношей. Наблюдается тенденция к уменьшению среднесуточного потребления энергии, а также основных макронутриентов у лиц с нарушениями ограничительного ПП в чистом виде и в случае сочетания нарушений эмоциогенного и ограничительного ПП. У юношей с нарушением экстерналистического ПП, напротив, показано увеличение среднесуточного потребления энергии.

Отчетливо выявляются проблемы нарушения структуры потребления энергии. Во-первых, обращают на себя внимание высокие величины потребления общего жира в абсолютных величинах. Исключение составляют лица с нарушением ограничительного ПП. В отличие

Таблица 1. Характеристика антропометрических показателей в группах юношей

Группы	N	Возраст, лет		ИМТ, кг/м ²		ОТ, см		ОБ, см		ОТ/ОБ	
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
1	21	18,9	2,64	21,8	3,58	78,6	6,24	97,2	4,91	0,81	0,023
2	17	19,5	1,46	21,8	3,93	78,9	6,83	97,5	5,37	0,81	0,025
3	11	19,0	1,95	24,3	4,85	84,6	13,22	102,1	10,88	0,82	0,035
4	25	19,2	1,65	20,9	5,11	78,3	8,07	97,1	6,32	0,80	0,030
5	22	19,6	1,33	19,6	6,45	77,7	6,57	96,9	5,06	0,80	0,027
p				P ₃₋₅ =0,012		P ₁₋₃ =0,045 P ₃₋₄ =0,031 P ₃₋₅ =0,022		P ₁₋₃ =0,041 P ₃₋₄ =0,033 P ₃₋₅ =0,029		P ₃₋₄ =0,043 P ₃₋₅ =0,024	

Примечания. 1-я группа — юноши без нарушений пищевого поведения; 2-я группа — юноши с нарушением эмоциогенного типа пищевого поведения; 3-я группа — юноши с нарушением экстернального типа пищевого поведения; 4-я группа — юноши с нарушением ограничительного типа пищевого поведения; 5-я группа — юноши с сочетанием нарушения эмоциогенного и ограничительного типов пищевого поведения.

от общего жира общее потребление углеводов у юношей находится на уровне, близком к норме физиологической потребности, или несколько превышает его. Доля добавленного сахара выше в группах юношей с нарушением эмоциогенного, экстернального ПП и с сочетанием эмоциогенного и ограничительного ПП. Потребление моно- и дисахаров было выше в группе юношей с нарушением экстернального ПП (табл. 2).

Энергетическая ценность суточного рациона ($r=0,346$; $p=0,001$), потребление белков ($r=0,372$; $p<0,001$), жиров ($r=0,400$; $p<0,001$), моно- и дисахаров ($r=0,501$; $p<0,001$), добавленного сахара ($r=0,284$; $p=0,005$), крахмала ($r=0,259$; $p=0,011$) положительно коррелировали с выраженностью экстернального типа ПП. Потребление моно- и дисахаров ($r=0,219$; $p=0,032$), добавленного сахара ($r=0,378$; $p<0,001$) положительно коррелировало

с выраженностью эмоциогенного типа ПП. Потребление белков ($r=-0,272$; $p=0,007$), жиров ($r=-0,301$; $p=0,003$), крахмала ($r=-0,205$; $p=0,045$) отрицательно коррелировало с выраженностью ограничительного типа ПП.

Изученные группы юношей отличались по показателям биоимпедансометрии (табл. 3, 4). Дисбаланс в потреблении энергии юношами с нарушением экстернального типа ПП привел к увеличению ЖМТ%. Среднее значение ЖМТ% в этой группе соответствует интервалу от 75-го до 90-го центиля для лиц мужского пола соответствующего возраста [12]. В остальных группах количество ЖМТ% соответствует средним значениям от 25-го до 75-го центиля (13,64–24,62%). У юношей с нарушением ограничительного ПП показаны минимальная ЖМТ, более высокая ТМТ и СММ, величина ОО. Последнее объясняется тем, что ОО определяется метаболически активными

Таблица 2. Среднесуточное потребление пищевых веществ у юношей с нарушениями пищевого поведения (результаты представлены в виде М, SD для данных, имеющих нормальное распределение, Me, Q₂₅₋₇₅ — для данных, имеющих распределение, отличающееся от нормального)

Группы	N	Макронутриенты											
		Энергетическая ценность суточного рациона, ккал		Белок, г		Общий жир, г		Моно- и дисахара, г		Добавленный сахар, г		Крахмал, г	
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
1	21	2501,6	486,67	81,7	23,65	109,1	48,07	65,2	21,62	52,0	23,32	111,3	61,96
2	17	2565,2	474,70	74,2	16,98	97,7	34,56	67,9	25,76	70,3	43,71	150,3	101,43
3	11	3682,3	562,78	166,9	115,46	201,5	93,23	181,8	141,64	79,3	42,92	245,9	91,21
4	25	2451,5	487,09	74,6	18,78	98,33	25,66	69,8	24,28	63,5	28,03	123,9	58,12
5	22	2325,8	734,87	71,6	27,20	88,4	25,60	87,9	28,32	71,1	11,31	106,5	44,58
НФП		2900		61		67							
p		P _{3-1,2,4,5} <0,001		P _{3-1,2,4,5} <0,001		P _{3-1,2,4,5} <0,001		P _{3-1,2,4,5} <0,001		P ₁₋₂ =0,034 P ₁₋₃ =0,006 P ₁₋₅ =0,018		P _{3-1,2,4,5} ≤0,001	
												P ₁₋₃ =0,064 P ₂₋₃ =0,051 P ₃₋₅ =0,053	

Примечания: группы — аналогично табл. 1. НФП — нормы физиологических потребностей.

Таблица 3. Особенности состава тела у юношей с нарушениями пищевого поведения (результаты представлены в виде M, SD для данных, имеющих нормальное распределение, Me, Q₂₅₋₇₅ — для данных, имеющих распределение, отличающееся от нормального)

Группы	N	Жировая масса тела, кг		Жировая масса тела %		Тощая масса тела, кг		Активная клеточная масса, кг		Активная клеточная масса %		Скелетно-мышечная масса, кг		Скелетно-мышечная масса, %	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1	21	14,1	5,85	19,4	4,70	55,1	8,97	33,3	6,60	58,8	4,79	30,9	5,34	53,2	5,79
2	17	15,1	6,07	19,9	4,92	55,7	9,31	33,7	7,12	59,6	4,02	30,3	5,63	52,3	6,01
3	11	20,6	9,97	27,8	8,24	51,6	9,57	30,5	6,96	57,2	5,68	27,7	6,69	51,1	3,78
4	25	12,7	6,36	16,3	5,58	58,9	10,95	36,9	7,56	58,0	7,57	34,0	5,63	55,2	2,52
5	22	14,2	4,72	18,9	4,62	54,1	9,74	33,3	6,98	59,8	9,56	30,3	5,36	53,8	5,66
		P ₁₋₃ =0,007 P ₂₋₃ =0,027 P ₃₋₄ =0,001 P ₃₋₅ =0,007		P _{3-1,2,4,5} <0,001 P ₂₋₄ =0,036		P ₃₋₄ =0,043		P ₃₋₄ =0,015				P ₂₋₄ =0,039 P ₃₋₄ =0,003 P ₄₋₅ =0,029		P ₃₋₄ =0,026	

Примечания: группы — аналогично табл. 1.

компонентами тела — уровень ОО связан сильной положительной связью со СММ ($r=0,743$; $p<0,001$), в свою очередь, количество ТМТ также положительно коррелировало со СММ ($r=0,864$; $p<0,001$).

Общая структура профиля, полученного с помощью опросника выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) у молодых людей с нарушениями ПП, демонстрирует повышение баллов по шкалам «Соматизация», «Обсессивность-компульсивность» и «Тревожность» по сравнению с референтными значениями [11]. У юношей с сочетанием нарушения эмоциогенного и ограничительного ПП выявлены более высокие баллы по шкале «Обсессивность-компульсивность» (табл. 5). В группах лиц с нарушением эмоциогенного и с сочетанием нарушения эмоциогенного и ограничительного ПП наблюдается тенденция к повышенным значениям по шкалам «Депрессия»,

«Тревожность». Уровень депрессии у юношей коррелировал с выраженностью эмоциогенного ПП ($r=0,455$; $p<0,001$), но в большей степени он связан с выраженностью экстерналистического ПП ($r=0,608$; $p<0,001$). Уровень тревоги, напротив, более сильно положительно коррелировал с выраженностью эмоциогенного ($r=0,575$; $p<0,001$), чем экстерналистического типов ПП ($r=0,391$; $p<0,001$). Уровень психотизма положительно коррелировал с выраженностью эмоциогенного типа ПП ($r=0,219$; $p=0,035$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Данное исследование выполнено в г. Барнауле, который является типичным для Сибири крупным индустриальным центром. Согласно статистическим данным

Таблица 4. Особенности параметров биоимпедансометрии у юношей с нарушениями пищевого поведения (результаты представлены в виде M, SD для данных, имеющих нормальное распределение, Me, Q₂₅₋₇₅ — для данных, имеющих распределение, отличающееся от нормального)

Группы	N	Основной обмен, ккал/сут		Удельный основной обмен, ккал/сут/м ²		Нормированный основной обмен (ОО/ТМТ), ккал/кг		Общая жидкость, кг		Внеклеточная жидкость, кг		Внутриклеточная жидкость, кг		Фазовый угол	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1	21	1687,8	205,11	907,1	62,18	30,1	1,28	41,0	6,39	16,3	2,37	24,4	4,22	7,46	0,75
2	17	1691,3	225,35	910,9	66,29	30,1	1,29	41,3	6,86	16,1	2,49	24,4	4,59	7,48	0,82
3	11	1604,2	221,70	843,6	42,03	30,5	1,50	38,2	6,78	16,2	2,43	22,6	4,55	8,45	4,39
4	25	1803,7	221,81	919,2	85,88	29,5	1,30	43,9	7,28	17,4	3,00	26,1	5,04	7,72	0,83
5	22	1660,9	223,64	895,1	72,01	30,5	1,66	39,7	7,40	15,7	2,76	23,6	4,92	7,44	1,64
		P ₃₋₄ =0,014 P ₄₋₅ =0,028		P ₁₋₃ =0,017 P ₂₋₃ =0,015 P ₃₋₄ =0,004		P ₄₋₅ =0,020		P ₃₋₄ =0,026 P ₄₋₅ =0,042		P ₄₋₅ =0,034		P ₃₋₄ =0,041			

Примечания: группы — аналогично табл. 1.

Таблица 5. Показатели опросника SCL-90-R у юношей с нарушениями пищевого поведения (результаты представлены в виде M, SD для данных, имеющих нормальное распределение, Me, Q₂₅₋₇₅ — для данных, имеющих распределение, отличающееся от нормального)

Группы	N	Шкалы																	
		соматизации		обсессивности компульсивности		межличностной сензитивности		депрессии		тревожности		враждебности		фобической тревожности		паранойальных тенденций		психотизма	
M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
1	21	0,54	0,411	0,72	0,315	0,54	0,449	0,54	0,352	0,54	0,370	0,59	0,546	0,25	0,364	0,53	0,392	0,38	0,387
2	17	0,52	0,416	0,82	0,538	0,72	0,620	0,64	0,427	0,72	0,660	0,62	0,406	0,43	0,522	0,58	0,429	0,37	0,366
3	11	0,47	0,326	0,92	0,428	0,57	0,380	0,54	0,303	0,55	0,415	0,38	0,343	0,11	0,131	0,54	0,322	0,55	0,362
4	25	0,54	0,466	0,78	0,382	0,47	0,461	0,47	0,340	0,48	0,510	0,38	0,384	0,29	0,441	0,74	0,794	0,35	0,348
5	22	0,71	0,311	0,99	0,424	0,55	0,260	0,59	0,216	0,68	0,574	0,57	0,268	0,34	0,550	0,54	0,266	0,39	0,264
M [11]		0,55	0,46	0,78	0,54	0,95	0,65	0,72	0,55	0,58	0,53	0,74	0,65	0,32	0,37	0,73	0,59	0,44	0,45
p				P ₁₋₅ =0,045															

Примечания: группы — аналогично табл. 1.

«Состав населения по возрасту и полу по городским округам и муниципальным районам Алтайского края», на начало 2019 г. численность населения юношеского возраста мужского пола г. Барнаула составляет 13 925 человек [13]. Репрезентативной является выборка, составляющая 3% из генеральной совокупности по полу и возрасту [14], что составило бы 418 человек. Набор участников исследования проводился только в ФБГОУ ВО «Алтайский государственный университет». Были обследованы юноши, проживающие в различных районах Барнаула. Вышеизложенное позволяет экстраполировать полученные данные на целевую популяцию.

Резюме основного результата исследования

Нарушения ПП у юношей ассоциированы с психофизиологическими особенностями и расстройствами приема пищи, лежащими в основе накопления жировой ткани в организме. Для юношей с нарушением ПП по экстеральному типу характерны увеличение среднесуточного потребления энергии, повышенное количество ЖМТ%. Для юношей с нарушением ПП по эмоциогенному и ограничительно-эмоциогенному типам характерны повышенное потребление добавленного сахара, повышенный уровень депрессии и тревожности.

Сопоставление с другими публикациями

Специалисты в области пищевых расстройств отмечают, что низкая самооценка является главным фактором нарушения ПП у женщин, среди мужчин такого очевидного фактора нет [8]. Поэтому некоторые авторы утверждают об отсутствии патологии расстройств ПП у мужчин с нормальной массой тела [15]. Наше исследование свидетельствует о том, что большинство юношей-респондентов (78%) имели патологические типы ПП.

Сопоставление наших данных с данными литературы показало, что юноши отличаются от девушек как по структуре, так и по частоте встречаемости тех или иных видов

расстройств ПП. Среди юношей более чем в 3 раза чаще встречаются лица без нарушений ПП (22%) по сравнению с девушками (6% [16]) аналогичного возраста — жителями г. Барнаула. Наименее распространенным среди юношей явился экстеральный тип нарушения ПП, при котором отмечается повышенная чувствительность к внешним стимулам — вид, запах еды или время приема пищи [1]. 18% обследованных юношей имели нарушение эмоциогенного типа ПП. Люди с нарушением эмоциогенного типа ПП имеют признаки, свидетельствующие о физической зависимости от еды. Образно говоря, человек с эмоциогенным ПП «заедает» свои проблемы [17, 18]. С точки зрения профилактики ожирения у таких людей с эмоциогенным типом ПП мероприятия по предупреждению избыточной массы тела не должны ограничиваться только лишь диетологическими рекомендациями. Их проблема лежит в сфере внутриличностного конфликта. Скорее всего, таким образом они заедают неразрешимые противоречия, лежащие в чувственной сфере. У девушек экстеральный и эмоциогенный виды нарушения ПП не встречались вообще [16].

Ограничительный тип ПП встречается приблизительно с одинаковой частотой среди юношей (26%) и девушек (31%). Особенностью данного типа ПП являются избыточные пищевые самоограничения и бессистемные слишком строгие диеты с развитием в дальнейшем целого симптомокомплекса психических расстройств, получившей название «диетической депрессии». Особая опасность данного типа нарушения ПП заключается в том, что при частом соблюдении низкокалорийных диет (менее 1200 ккал/сут) или голодании происходит истощение «энергетического резерва» организма в виде гликогена и жировых депо. По окончании времени соблюдения диет, действующих как «стрессорный фактор», организм начинает восполнение утраченных резервов, нередко в гораздо большем объеме, чем было (так называемый эффект «йо-йо») [17].

У девушек абсолютным лидером был смешанный тип эмоциогенного и ограничительного нарушений пищевого поведения (54% [14]). У юношей этот тип занял второе место (23%). У 9% девушек было выявлено сочетание 3 типов нарушений пищевого поведения [16], что в нашем исследовании не встретилось в группе обследованных нами юношей.

Сопоставление результатов тестирования с помощью опросника SCL-90-R выявило определенные гендерные отличия. Так, у юношей с сочетанием эмоциогенного и ограничительного типов нарушения ПП наблюдаются более высокие баллы по шкалам обсессивности-компульсивности, чего не наблюдается среди девушек [16]. У юношей с эмоциогенным типом нарушения ПП показана тенденция к повышению уровня депрессии и тревожности. В свою очередь, для девушек с ограничительным типом и с сочетанием всех 3 типов нарушений ПП характерны более высокие баллы по шкалам депрессии, тревожности, психотизма [16].

Проведенное исследование выявило связь накопления ЖМТ с нарушениями ПП и психоэмоциональным состоянием. Юноши с экстернальным типом нарушений ПП имели максимальную ЖМТ. Из наших данных следует, что для разных типов ПП характерны различные варианты психологических особенностей личности. Юноши с эмоциогенным типом нарушения ПП имели максимальные баллы по шкалам «Депрессия» и «Тревожность». Для них потребление пищи выступает одним из инструментов управления эмоциональным состоянием. И хотя в группе юношей с экстернальным типом нарушения ПП не были выявлены высокие баллы по этим шкалам, результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что в целом по группе обследованных выраженность экстернального типа ПП связана более сильной связью с показателем депрессии, чем тревожности. Выраженность эмоциогенного типа ПП, наоборот, связана более сильной связью с показателем тревожности, чем депрессии. Аналогичные сведения получены и другими авторами [4].

Возникает вопрос, какие возможные механизмы лежат в основе ассоциации психоэмоциональных характеристик личности с определенными типами нарушений ПП. Оценка фактического питания позволила нам обнаружить дисбаланс в потреблении добавленного сахара юношами с нарушениями эмоциогенного, экстернального и с сочетанием эмоциогенного и ограничительного ПП. Очевидно, на нарушения ПП могут влиять не только психогенные, но и биологические факторы. Многочисленные данные свидетельствуют об общих механизмах патогенеза пищевых и аффективных расстройств — в частности, нарушениях нейромедиаторного баланса, в первую очередь обмена серотонина. Серотонин играет важную роль не только в развитии нарушений ПП, но и в регуляции циркадных и сезонных ритмов, механизмах возникновения личностных и сексуальных расстройств, агрессивного поведения [19, 20]. В пользу тесной связи пищевых и аффективных расстройств свидетельствует значительное снижение концентрации в спинномозговой жидкости больных нейропептида 5-HIAA — основного метаболита серотонина, который, по мнению ряда авторов, играет решающую роль в развитии не только пищевых расстройств,

но и обсессивно-компульсивных и депрессивных нарушений [19].

Опираясь на полученные данные, можно говорить о наличии сложных комплексных взаимосвязей в этиопатогенезе депрессии и расстройств ПП. Полученные результаты могут быть включены в предклиническую базу данных, которая в дальнейшем может быть использована как для разработки прогноза риска развития коморбидной патологии, так и для формирования новых терапевтических подходов в лечении депрессии и нарушений пищевого поведения.

Ограничения исследования

Ограниченность результатов исследования может быть связана с небольшой выборкой и неравномерным распределением по типам нарушений ПП. К ограничениям исследования можно отнести также возраст обследованных, которые на вопросы тестов, возможно, давали социально одобряемые ответы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях была показана связь ожирения с нарушениями ПП и психоэмоционального состояния в виде тревожно-депрессивного синдрома. В настоящее время особое внимание уделяют возможным механизмам, лежащим в основе ассоциации психоэмоциональных характеристик с определенными типами нарушений ПП, однако нерешенными остаются вопросы соотношения различных типов нарушений ПП с психофизиологическими характеристиками организма, особенно с учетом гендерных особенностей. В работе показано, что нарушения ПП у юношей ассоциированы с психофизиологическими особенностями, расстройствами приема пищи, лежащими в основе накопления жировой ткани в организме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 19-313-90001) «Гигиеническая оценка пищевого поведения молодежи промышленного центра Западной Сибири».

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

Участие авторов. Филатова О.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных результатов, переработка первого варианта статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи; Куцева Е.В. — получение, статистический анализ данных; анализ и интерпретация данных, анализ данных и литературы, подготовка первого варианта статьи; Воронина И.Ю. — концепция и дизайн исследования, организация исследования, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность за помощь в подборе психологических методов исследования доценту кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии ФБГОУ ВО «АлтГМУ» Червовой И.В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Михайлова А.П., Штрахова А.В. Пищевое поведение в норме, в условиях стресса и при патологии: библиографический обзор // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. Челябинск, 2018. — Т. 11. — № 3. — С. 80-95. [Mihajlova AP, Shtrahova AV. Pishchevoe povedenie v norme, v usloviyah stressa i pri patologii: bibliograficheskij obzor // *Bulletin of SUSU. Series «Psychology»*. Chelyabinsk, 2018;11(3):80-95. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14529/psy180310>
2. Малкина-Пых И.Г. *Терапия пищевого поведения. Справочник практического психолога*. — М.: Эксмо; 2007. [Malkina-Pykh IG. *Terapiya pishchevogo povedeniya. Spravochnik prakticheskogo psikhologa*. Moscow: Eksmo; 2007. (In Russ.).]
3. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2007. — Т. 4. — № 2. — С. 17-21. [Volkova GE, Romantsova TI, Voznesenskaya TG, Roik OV. Pishchevoe povedenie u patsientov s ozhireniem. *Obesity and metabolism*. 2007;4(2):17-21. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5158>
4. Мохова И.Г., Пинхасов Б.Б., Шилина Н.И., и др. Особенности психоэмоционального состояния, пищевого поведения и показателей гормонально-адипокиновой регуляции метаболизма у мужчин с подкожным и абдоминальным типами распределения жира // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 156-163. [Mohova IG, Pinhasov BB, Shilina NI, et al. Osobennosti psihoemocional'nogo sostoyaniya, pishchevogo povedeniya i pokazatelej gormonal'no-adipokinovoy regulyatsii metabolizma u muzhchin s podkozhnym i abdominal'nym tipami raspredeleniya zhira // *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):156-163. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12100>
5. Блинова Е.Г., Акимова И.С., Богунцова О.С. и др. Особенности пищевого поведения и восприятия образа тела девушек и юношей // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — №2. — С. 61-70. [Blinova EG, Akimova IS, Bogunova OS, et al. Osobennosti pishchevogo povedeniya i vospriyatiya obraza tela devushek i yunoshek. *Modern problems of science and education*. 2015;2:61-70. (In Russ.).]
6. Коваленко К.А. Особенности восприятия собственного тела у лиц с различными типами нарушения пищевого поведения // *Forcipe*. — 2019. — Т. 2. — №5. — С. 1020-1021. [Kovalenko K.A. Osobennosti vospriyatiya sobstvennogo tela u lic s razlichnymi tipami narusheniya pishchevogo povedeniya. *Forcipe*. 2019;2(5):1020-1021. (In Russ.).]
7. Ляпина М.В., Хафизов Р.Ж., Валиев Р.Р. и др. *Характеристика нарушений пищевого поведения у студентов 1-го курса ИГМА с избыточной массой тела и метаболическим синдромом. Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сб. науч. статей*. Ижевск: Изд-во: ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»; 2016. С. 56-58. [Lyapina MB, Hafizov RZh, Valiev PP, et al. *Harakteristika narushenij pishchevogo povedeniya u studentov 1-go kursa IGMA s izbytochnoj massoj tela i metabolicheskim sindromom. Trudy izhevskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Sb. nauch. statej*. Izhevsk: Izd-vo: GBOU VPO «Izhevskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya»; 2016. P. 56-58. (In Russ.).]
8. Мамчик Н.П., Габбасова Н.В., Дзень Н.В. Расстройства пищевого поведения как предиктор формирования избыточной массы тела у здоровых людей // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. — 2018. — №73 — С. 79-86. [Mamchik NP, Gabbasova NV, Dzen' NV. Rasstrojstva pishhevogo povedeniya kak prediktor formirovaniya izbytochnoj massy tela u zdorovykh ljudej. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region*. 2018;73:79-86. (In Russ.).]
9. Ларина Н.Г. Особенности пищевого поведения, образа жизни и психологического статуса у подростков с ожирением и вегетативной дисфункцией // *Вестник Новгородского государственного университета*. — 2017. — Т. 8. — №106. — С. 58-60. [Larina NG. Osobennosti pishchevogo povedeniya, obraza
- zhizni i psihologicheskogo statusa u podrostkov s ozhireniem i vegetativnoj disfunkciej. *Bulletin of Novgorod State University*. 2017;8(106):58-60. (In Russ.).]
10. 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)
11. Тарабрина Н.В. *Практикум по психологии посттравматического стресса*. — СПб.: Питер; 2001. — 272 с. [Tarabrina NV. *Praktikum po psihologii posttravmaticheskogo stressa*. SPb.: Piter, 2001. (In Russ.).]
12. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., и др. *Биоимпедансное исследование состава тела населения России*. — М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014. — 493 с. [Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, et al. *Bioimpedansnoe issledovanie sostava tela naselenija Rossii*. M.: RIO CNIIOIZ. 2014: 493 (In Russ.).]
13. *Состав населения по возрасту и полу по городским округам и муниципальным районам Алтайского края: Стат. бюллетень*. — Барнаул: Управление Федеральной службы государственной статистики по Алтайскому краю и Республике Алтай; 2018. — 184 с. [Composition of the population by age and sex by urban districts and municipal districts of the Altai Territory: Statistical Bulletin. Barnaul: Department of the Federal State Statistics Service for the Altai Territory and the Altai Republic; 2018. 184 p. (In Russ.).]
14. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: «Гэотар Медицина»; 2000. — 160 с. [Sergienko VI, Bondareva IB. *Mathematical statistics in clinical research*. Moscow: «Geotar Medicine»; 2000. 160 p. (In Russ.).]
15. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., и др. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — №2. — С. 24-29. [Strueva NV, Polujektov MG, Savel'eva LV, et al. Osobennosti pishhevogo povedeniya, jemocional'nogo sostojaniya i pokazatelej metabolizma u bol'nyh ozhireniem s insomnicheskimi rasstrojstvami. *Obesity and metabolism*. 2014;11(2):24-29. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2014224-29>
16. Nigorodova SE, Kazakova OM, Filatova O, Kutseva EV. Estimation of the actual nutrition and psychological features of girls with and without eating behavior disorders. *Health, Physical Culture and Sports*. 2019;4(15):297-302.
17. Келина М.Ю. Социокультурные факторы формирования неудовлетворенности телом и нарушений пищевого поведения // *Вестник Московского государственного лингвистического университета*. — 2012. — Т. 7. — №640. — С. 158-165. [Kelina MJu. Sociokul'turnye faktory formirovaniya neudovletvorennosti telom i narushenij pishhevogo povedeniya. *Bulletin of Moscow State Linguistic University*. 2012;7(640):158-165 (In Russ.).]
18. Гладышев О.А. Гиперфагические реакции в рамках расстройств пищевого поведения. Клинические особенности и терапия // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т. 10. — №2. — С. 190-194. [Gladyshev OA. Giperfagicheskie reakcii v ramkah rasstrojstv pishhevogo povedeniya. Klinicheskie osobennosti i terapija. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(2):190-194. (In Russ.).]
19. Мариллов В.В., Артемьева М.С., Сулейманов Р.А., Брюхин А.Е. Результаты длительного лонгитюдного исследования нарушений пищевого поведения // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2006. — № 2. — С. 129-133. [Marilov VV, Artem'eva MS, Sulejmanov RA, Brjuhin AE. Rezul'taty dlitel'nogo longit'judinal'nogo issledovanija narushenij pishhevogo povedeniya. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2006;2:129-133. (In Russ.).]
20. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res*. 1995;3(4):477S-480S. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00215.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Филатова Ольга Викторовна, д.б.н., профессор [Olga V. Filatova, PhD in biology, Professor]
 адрес: Россия, 656049, Барнаул, пр. Ленина, д. 61 [address: 61 Lenin Avenue, 656049 Barnaul, Russia];
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-5866>; Scopus Author ID: 36785055000; eLibrary SPIN: 1979-2220;
 e-mail: ol-fil@mail.ru

Куцева Елена Владимировна, аспирант [Elena V. Kutseva, postgraduate student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3843-793X>; eLibrary SPIN: 6855-9583; e-mail: kucevaev@mal.ru

Воронина Инна Юрьевна, к.б.н. [Inna Yu. Voronina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0156-1198>;
eLibrary SPIN: 5495-6389; e-mail: s19v@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Филатова О.В., Куцева Е.В., Воронина И.Ю. Психологические, морфологические и диетические аспекты нарушений пищевого поведения юношей // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 171-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12403>

TO CITE THIS ARTICLE:

Filatova OV, Kutseva EV, Voronina IYu. Psychological, morphological and dietic aspects of violations of food behavior of young people. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):171-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12403>

ЛЕЧЕНИЕ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО СИНДРОМА ОКТРЕОТИДОМ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ



© Р.М. Гусейнова*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, М.С. Шеремета, Е.Г. Пржиалковская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС) — тяжелое мультисистемное заболевание, обусловленное паранеопластической секрецией собственно АКТГ и/или, намного реже, кортиколиберина (КЛ) опухолевой тканью. Частота АКТГ-ЭС составляет 12–20% случаев эндогенного гиперкортицизма, т.е. порядка 1–2 случаев на 1 млн населения, и охватывает целый ряд новообразований: от доброкачественных неоплазм до злокачественных опухолей с распространенными метастазами, при этом чаще всего в качестве причины АКТГ-ЭС встречаются опухоли легких, поджелудочной железы и тимуса, а более редкие локализации представлены нейроэндокринными образованиями кишечника, медулярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой и мезотелиомой. Оптимальным методом лечения АКТГ-ЭС является удаление АКТГ-секретирующей опухоли. Для пациентов с неидентифицируемым источником эктопической секреции гормона вариант выбора — билатеральная адреналэктомия (так называемая «терапия отчаяния») с последующей гормонозаместительной терапией глюко- и минералокортикоидами. Варианты медикаментозной терапии, как правило, являются малоэффективным/паллиативным методом лечения. В настоящей статье представлен клинический случай успешного применения октреотида продленного действия у 36-летней женщины с тяжелым течением АКТГ-ЭС для длительного контроля паранеопластической секреции АКТГ, на фоне которого удалось достичь клинического и биохимического улучшения, сравнимого с полной ремиссией заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АКТГ-эктопированный синдром; гиперкортицизм; октреотид; остеопороз; перелом.

TREATMENT OF ACTH-ECTOPIC SYNDROME WITH LONG-ACTING OCTREOTIDE: EFFECTIVE CONTROL OF DISEASE ACTIVITY

© Raisat M. Guseinova*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Marina S. Sheremeta, Elena G. Przhialkovskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

ACTH — ectopic syndrome (ACTH-ES) is a severe multisystem disease caused by paraneoplastic secretion of ACTH itself and/or much less often corticotropin (CL) by tumor tissue. The frequency of ACTH-ES is 12–20% of cases of endogenous hypercortisolism, i.e. about 1–2 cases per million population, and covers a range of tumors, from benign neoplasms to malignant tumors with widespread metastases, while the most common causes of ACTH-ES are tumors of the lung, pancreas and thymus, and more rare localizations are neuroendocrine tumors (NET) of the intestine, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and mesothelioma. The optimal treatment for ACTH-ES is to remove the ACTH-secreting tumor. For patients with an unidentified source of ectopic hormone secretion, the choice is narrowed to bilateral adrenalectomy followed by hormone replacement therapy with glucocorticoids and mineralocorticoids. Medication options are generally a low-effective/palliative treatment option. In this article, we present a clinical case of the successful use of long-acting octreotide in a 36-year-old woman with severe ACTH-ES for long-term control of paraneoplastic ACTH secretion, against which a clinical and biochemical improvement comparable to complete remission of the disease was achieved.

KEYWORDS: ACTH-ectopic syndrome; hypercortisolism; octreotide; osteoporosis; fracture.

АКТУАЛЬНОСТЬ

АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС) — тяжелое мультисистемное заболевание, обусловленное паранеопластической секрецией собственно АКТГ и/или, намного реже, кортиколиберина (КЛ) опухолевой тканью. Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функцию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная выработка кортикостероидов обуславливает развитие основных проявлений заболевания, связанных с гиперкортицизмом: диспластического ожирения, трофических изменений кожи, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, нарушения углеводного обмена, вторичного иммунодефицита, вторичного гипогонадизма, системного

остеопороза, нефролитиаза с вторичным пиелонефритом, энцефалопатии, эмоционально-психических расстройств. Частота АКТГ-ЭС составляет 12–20% случаев эндогенного гиперкортицизма, т.е. порядка 1–2 случаев на 1 млн населения, и охватывает целый ряд опухолей, от доброкачественных неоплазм до злокачественных опухолей с распространенными метастазами [1–3], при этом наиболее частой локализацией являются легкие, поджелудочная железа и тимус. Более редкие локализации представлены нейроэндокринными опухолями (НЭО) кишечника, медулярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой и мезотелиомой [1, 4]. Среди различных вариантов эндогенного гиперкортицизма АКТГ-ЭС — наиболее сложный как в диагностическом,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



так и лечебном плане. Оптимальный метод лечения АКТГ-ЭС — удаление АКТГ-секретирующей опухоли. Для пациентов с неидентифицируемым источником эктопической секреции гормона методом выбора может быть билатеральная адреналэктомия с последующей гормонозаместительной терапией глюко- и минералокортикоидами. Варианты медикаментозной терапии, как правило, малоэффективны.

Мы представляем клинический случай успешного применения октреотида продленного действия у 36-летней женщины с тяжелым течением АКТГ-ЭС для длительного контроля паранеопластической секреции АКТГ.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М., 36 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии) с жалобами на повышение артериального давления, широкие багровые стрии на коже живота, груди, бедер, округление и красноту лица, онемение в левой нижней конечности, боль в правой ноге при ходьбе, трудности в передвижении, слабость.

Из анамнеза известно, что прибавка массы тела с преимущественным отложением жира в области живота, округление лица, отеки верхних конечностей стали беспокоить пациентку с конца 2018 г., с августа 2019 г. — появление одиночных багровых стрий на коже груди, передней стенке живота, бедер, отсутствие менструаций. Впервые гиперкортицизм заподозрен в ноябре 2019 г. По результатам гормональных анализов крови по месту жительства: АКТГ — 52,72 пг/мл (референсный интервал 7,2–63,3), кортизол крови утром — 642,4 нмоль/л (171–536), малая и большая дексаметазоновые пробы были отрицательными, по результатам МРТ головного мозга данных за аденому гипофиза не выявлено, КТ-исследование надпочечников с контрастированием — без патологии. В январе 2020 г. в Областной клинической больнице по месту жительства по данным лаборатор-

но-инструментального обследования диагностирован АКТГ-зависимый гиперкортицизм, с учетом отсутствия визуализации аденомы гипофиза пациентка направлена в «НМИЦ эндокринологии» для проведения селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-ЭС и болезни Иценко–Кушинга (БИК) без визуализируемой аденомы гипофиза.

При поступлении в «НМИЦ эндокринологии» в марте 2021 г.: рост 155 см, масса тела 87 кг, ИМТ 35,8 кг/м². При физикальном обследовании, помимо ранее описанных кушингоидных изменений внешности, выявлены множественные подкожные кровоизлияния в области верхних и нижних конечностей, сложности при ходьбе (утиная походка), прихрамывание на правую ногу.

С целью подтверждения гиперкортицизма и дифференциальной диагностики проведено обследование (табл. 1).

Отрицательная МДП с 1 мг дексаметазона, высокий уровень кортизола в слюне вечером и в суточной моче подтверждали наличие у пациентки эндогенного гиперкортицизма. Повышенный уровень АКТГ в вечернее время свидетельствовал об АКТГ-зависимом гиперкортицизме. Отрицательная БДП с 8 мг дексаметазона, малые размеры аденомы гипофиза по данным МРТ (4×2,5×5,5 мм) позволили заподозрить АКТГ-ЭС, в связи с чем проведен двусторонний селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином (табл. 2). Его результаты продемонстрировали отсутствие градиента АКТГ (≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции) между синусами и периферией (максимальный градиент 1,28 между левым синусом и периферией достигнут на 3-й минуте стимуляции десмопрессином) при сохранном градиенте пролактина.

В рамках поиска очага АКТГ-ЭС проведена мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной и брюшной полости, при которой не обнаружено каких-либо подозрительных объемных образований, но выявлены признаки фиброзных изменений, вероятно,

Таблица 1. Показатели гормональных исследований в динамике на фоне лечения

Показатель	Март 2021 г.	2-е сутки после инъекции октреотида	3-и сутки после инъекции октреотида	Январь 2022 г.	Единицы измерения	Референсный интервал
Свободный кортизол в суточной моче	3701,0	-	27,5	-	нмоль/сут	100–379
АКТГ в крови (вечер)	92,72	47,16	35,14	22,04	пг/мл	2–25,5
Кортизол в крови (вечер)	1750	363,7	81,8	35,27	нмоль/л	64–327
Кортизол в крови (утро)	-	-	-	92,65	нмоль/л	171–536
Кортизол в слюне (вечер)	194	-	-	1,15	нмоль/л	0,5–9,4
Кортизол крови в ходе малой дексаметазоновой пробы (МДП) (1 мг дексаметазона)	842	-	-	-	нмоль/л	50–139
Кортизол в крови до большой дексаметазоновой пробы (БДП)	730	-	-	-	нмоль/л	-
Кортизол в крови после БДП (8 мг дексаметазона)	790,4	-	-	-	нмоль/л	более 60% при БИК

Таблица 2. Результаты селективного забора крови из нижних каменных синусов

Время	АКТГ, пг/мл			Максимальный градиент АКТГ между центром и периферией		АКТГ/пролактин-нормализованное соотношение	
	правый синус	левый синус	периферия	справа	слева	справа	слева
-5 мин	89,81	92,93	89,82	0,99	1,03		
0 мин	89,7	89,38	87,15	1,03	1,03		
+3 мин	153,1	154,5	121	1,27	1,28	0,26	0,59
+5 мин	161,3	164,8	154,3	1,057	1,07		
+10 мин	193,1	187,1	176,7	1,09	1,06		
Пролактин, мЕд/л							
-5 мин	3664	1659	762,1	4,81	2,18		

вследствие перенесенной ранее вирусной пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (КТ 3, процент поражения легких 68%), увеличение размеров и жировая дистрофия печени, диффузная гиперплазия надпочечников, а также переломы лобковой и седалищной костей слева без признаков консолидации, переломы боковых масс крестца, компрессионные переломы Th11-12, L1, 3-5, S2. При МСКТ органов малого таза и УЗИ почек и мочевого пузыря очаговых изменений не выявлено. По результатам эзофагогастродуоденоскопии обнаружены три язвенных дефекта желудка F2c, колоноскопии — поверхностное эпителиальное образование сигмовидной кишки типа 0–1s по Парижской классификации, биопсии — морфологическая картина

фрагментов тубулярной аденомы толстой кишки. Завершающим этапом поиска источника АКТГ-эктопии стало проведение сцинтиграфии в режиме «все тело» с тектотидом Tc99 и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ), по данным которых достоверных признаков гормонально-активных образований с повышенной экспрессией соматостатиновых рецепторов не выявлено, однако в паренхиме правого легкого в S5 периваскулярно определена мягкотканная структура с ровными контурами размерами 6х7 мм, достоверно исключить накопление радиофармпрепарата данным образованием не представлялось возможным из-за существенного экранирования печенью (рис. 1).

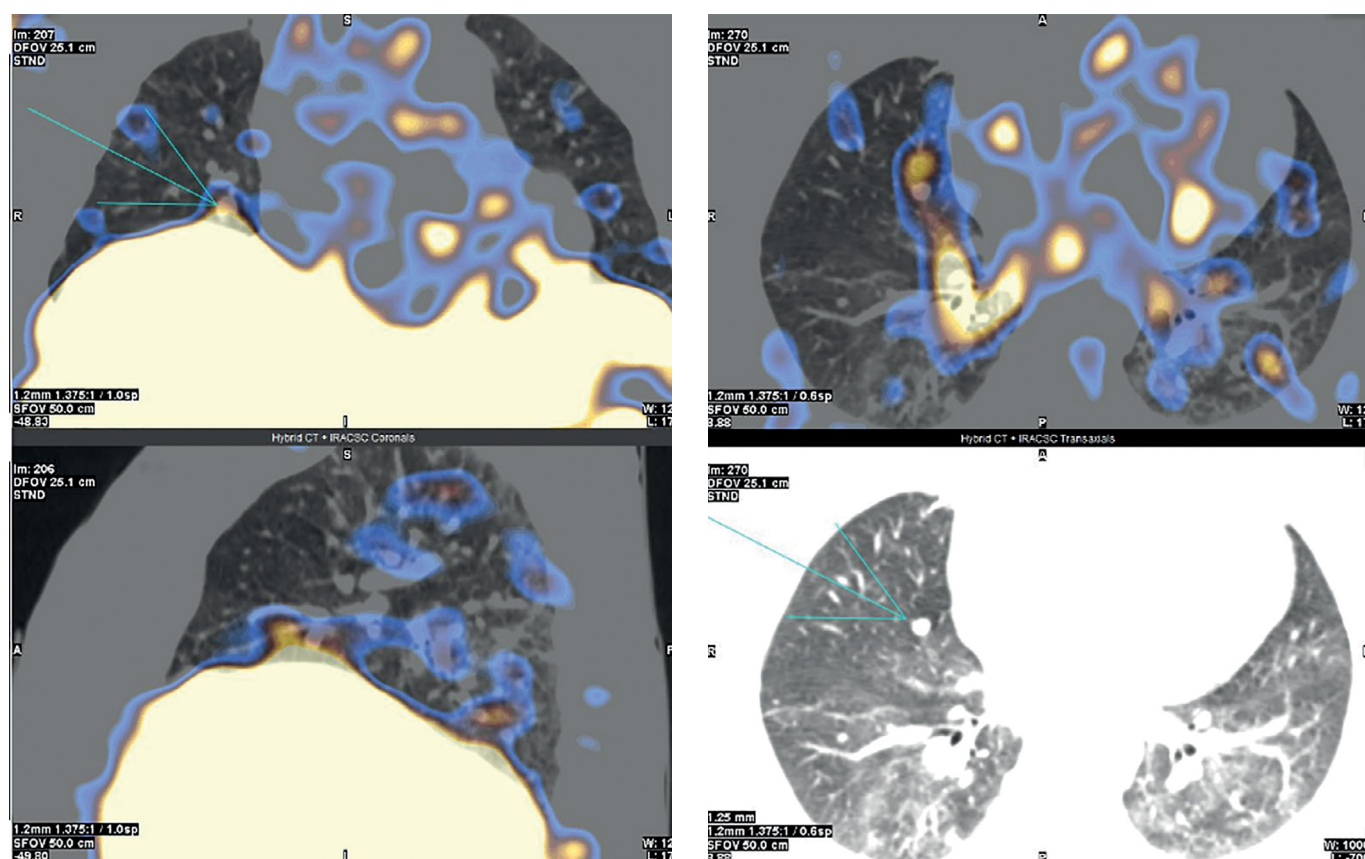


Рис. 1. Сцинтиграфия в режиме «все тело» с тектотидом.

Fig. 1. Total-Body scintigraphy with Tektrotyd.

Таблица 3. Биохимические показатели крови в динамике заболевания

Показатель	Март 2021 г.	Январь 2022 г.	Единицы измерения	Референсный интервал
Билирубин общий	13,2	4,95	мкмоль/л	3,4–20,5
Холестерин общий	5,58	4,95	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПВП	0,7	0,9	ммоль/л	1,15–2,6
Холестерин ЛПНП	3,7	3,2	ммоль/л	1,1–3
Триглицериды	3,32	1,7	ммоль/л	0,1–1,7
Белок общий	56	66,6	г/л	64–83
Мочевина	8,6	3,9	ммоль/л	2,5–6,7
Креатинин	75,8	65,5	мкмоль/л	50–98
Альбумин	37	40	г/л	35–50
Натрий	138	143	ммоль/л	136–145
Калий	3,7	4,4	ммоль/л	3,5–5,1
Глюкоза	12,4	5,46	ммоль/л	3,1–6,1
АЛТ	252	20,2	Ед/л	0–55
АСТ	131	34,1	Ед/л	5–34
Гликированный гемоглобин	7,7	5,6	%	4–6
25 (ОН) витамин D	6,6	8	нг/мл	30–100

За время наблюдения в стационаре при нагрузке на правую нижнюю конечность (без очевидного патологического механического воздействия) пациентка почувствовала сильную боль и хруст, в связи с чем проведена рентгенография с последующей консультацией травматолога-ортопеда, ввиду выявленных переломов медиальной и латеральной лодыжек со смещением выполнена закрытая репозиция, наложена индивидуальная разгрузочная повязка Total Contact Cast. Учитывая риск развития диабетической нейроостеоартропатии (стопа Шарко), инициированной полученной травмой, рекомендовано пролонгированное применение иммобилизации с дозированной нагрузкой (до 4 мес).

При обследовании в стационаре в рутинном клиническом анализе крови отмечались признаки нейтрофильного лейкоцитоза (лейкоциты $11,25 \times 10^9$ кл/л (3,4–10,8),

нейтрофилы 89% (39–75), лимфоциты 6,8% (19–39); в биохимическом анализе обращало внимание повышение уровня глюкозы до 12,4 ммоль/л, гликированного гемоглобина до 7,7% в сочетании с дислипидемией, высокой активностью печеночных трансаминаз и выраженным дефицитом витамина D (табл. 3); в общем анализе мочи выявлены признаки мочевого инфекции (табл. 4).

На основании клинической картины и лабораторно-инструментальной диагностики пациентке установлен клинический диагноз: АКТГ-ЭС без выявленной топики. Осложнения: Артериальная гипертензия II ст. Дислипидемия. Ожирение II степени (ИМТ 35,8 кг/м²). Стероидный сахарный диабет. Вторичный гипогонадизм. Стероидный остеопороз (в поясничном отделе позвоночника (в L4) -2,9 SD, в шейке бедренной кости -2,3 SD по Z-критерию). Неконсолидированные переломы костей таза и крестца. Асептический

Таблица 4. Общий анализ мочи

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Нитриты	большое количество	-	-
Лейкоциты	500	в 1 мкл	0–25
Лейкоциты (микроскопия)	20–29	в п/зр.	-
Эритроциты	25	в 1 мкл	0–10
Бактерии	обнаружены	-	-
Слизь	обнаружены	-	-

некроз головок обеих бедренных костей от января 2021 г. Компрессионные переломы Th11-12, L1-4 тел позвонков. Закрытый патологический перелом внутренней лодыжки с подвывихом стопы кнутри и кзади со смещением фрагментов. Перелом наружной лодыжки без смещения фрагментов. Дефицит витамина D. ХБП С2 (pCKФ по СКД-EPI-84 мл/мин). Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит В, высокая степень активности. Инфекция мочевыводящих путей. Микроаденома гипофиза, гормонально-неактивная. Миопия слабой степени.

Таким образом, с учетом множественных метаболических и костных осложнений, постковидного фиброза легких, активной мочевой инфекции, высокой цитотоксической активности гепатита В, тяжести гиперкортицизма, принято решение о проведении поэтапной тотальной адреналэктомии. В ходе подготовки к оперативному лечению выявлен тромбоз большой подкожной вены справа и активная стадия язвенного поражения желудка, в связи с чем назначено лечение. Также пациентке инициирован октреотид пролонгированного действия 30 мг глубоко внутримышечно, на фоне которого отмечена значимая положительная динамика со снижением уровня АКТГ до 47,16 пг/мл, кортизола вечером до 363,7 нмоль/л на 2-е сутки после инъекции и снижение уровня АКТГ до 35,14 пг/мл, кортизола вечером до 81,8 нмоль/л (на 95 и 61% соответственно) на 3-и сутки после инъекции (см. табл. 1). В связи с чем проведение тотальной адреналэктомии отложено с учетом обязательного продолжения лечения препаратами аналогов соматостатина и коррекции выявленных осложнений и сопутствующих заболеваний. Ввиду клинических и лабораторных признаков гипокортицизма назначена заместительная терапия глюкокортикоидами (гидрокортизон внутрь по 15 мг в сутки). Учитывая осложнения основного заболевания в виде тяжелого стероидного остеопороза с патологическими переломами, инициирована терапия терипаратидом.

При госпитализации в «НМИЦ эндокринологии» через 10 мес от инициации терапии октреотидом пролонгированного действия отмечена клиническая и биохимическая ремиссия эндогенного гиперкортицизма (см. табл. 1).

Состояние больной заметно улучшилось: отмечено снижение массы тела на 23 кг, побледнение стрий, исчезновение гиперемии и отека лица, существенное уменьшение общей и мышечной слабости, постепенная нормализация артериального давления, что позволило скорректировать гипотензивную терапию; наблюдались тенденция к снижению гликемии натощак и постпрандиально и достижение целевого уровня гликированного

гемоглобина на фоне стабильных доз инсулинотерапии (от 7,7 до 5,6 %). Выявлена значимая положительная динамика в отношении уровня трансаминаз (снижение АЛТ с 252 до 20,2 Ед/л, АСТ с 131 до 34,1 Ед/л), билирубина (с 13,2 до 4,9 мкмоль/л) и липидного спектра крови (снизились уровни общего холестерина с 5,5 до 4,9 ммоль/л, ЛПНП — с 3,7 до 3,2 ммоль/л, триглицеридов — с 3,3 до 1,7 ммоль/л). Отсутствие положительных сдвигов в отношении уровня витамина D диктует необходимость его медикаментозной коррекции (табл. 3). На фоне сохранения лабораторно подтвержденного подавления АКТГ-эктопированной секреции у пациентки сохраняется третичная надпочечниковая недостаточность, что подтверждается низким уровнем кортизола при низконормальном АКТГ крови, без какого-либо воздействия на область гипофиза, в связи с чем для ее компенсации необходимо продолжение приема кортефа. Генез третичной надпочечниковой недостаточности происходит вследствие стойкой гиперсупрессии секреции кортиколиберина гипоталамусом после длительного периода гиперкортицизма. При МСКТ органов грудной клетки подтверждено наличие образования S5 правого легкого, без динамики размеров от исходного исследования. С учетом ранее полученных скинтиграфических данных с Тс99-тектронидом, показавших сомнительное накопление РФП данным образованием вследствие экранирования печенью, для подтверждения его принадлежности к НЭО планируется перерыв в лечении на 1–1,5 мес с проведением повторной скинтиграфии или ПЭТ/КТ с DOTATATE.

При госпитализации тяжесть состояния пациентки всецело обусловлена патологией костной системы, отсутствием консолидации переломов костей таза и крестца, неправильно консолидированных косых переломов медиальной лодыжки со смещением отломка, поднадкостничного перелома верхней трети латеральной лодыжки справа с деформацией правого голеностопного сустава. Травматологом-ортопедом рекомендовано постоянное ношение полужесткого бандажа на правый голеностопный сустав, сложной ортопедической обуви с фиксацией этого сустава и полужесткого корсета на грудной и поясничный отделы позвоночника.

По данным рентгенденситометрии выявлена положительная динамика в сравнении с результатами от 2021 г. За прошедший период не было новых переломов. Костные маркеры показывают высокую степень ответа на костноанаболическое лечение (табл. 5). Принято решение продолжить терапию терипаратидом до достижения суммарного курса лечения 24 мес с последующим переводом пациентки на антирезорбтивную терапию.

Таблица 5. Динамика лабораторных и инструментальных показателей крови пациентки М. исходно и на фоне антиостеопоротического лечения.

Параметр	Исходные значения	10 мес терапии терипаратидом	Единицы измерения	Референсный интервал
Остеокальцин	4,09	102,9	нг/мл	11–43
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа	1,44	1,9	нг/мл	0,3–0,57
Щелочная фосфатаза	184	104	Ед/л	40–150
L4	-2,9	-0,4 (прирост 9,6%)	Z-критерий, SD	-1,0 и выше
Neck	-2,3	-1,0 (прирост 2,2%)		-1,0 и выше

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые эффективность аналогов соматостатина по снижению выработки АКТГ бронхиальной карциноидной опухолью была продемонстрирована в 1988 г. [5]. Анализ литературы показал, что до настоящего времени описано только несколько документированных случаев [6–8] успешного ответа по снижению эктопической секреции АКТГ на терапию октреотидом и еще несколько, в которых [9, 10] сообщается об отсутствии эффекта у пациентов с эктопической карциноидной опухолью.

Существует 5 подтипов рецепторов к соматостатину (SST1–5), практически все из них определяются на клетках карциноидных опухолей, но далеко не все сопряжены с антисекреторной или антипролиферативной активностью, а также связываются с октреотидом, который является агонистом только для SST2- и SST5-рецепторов. Визуализация при скинтиграфии с Tc99-тектротидом представляет данные о наличии гиперэкспрессии в опухоли SST2 и меньше связывается с SST3 и SST5, что, безусловно, может быть основой вариативности как диагностической ценности отрицательного результата скинтиграфии, так и терапевтического эффекта на паранеопластическую секрецию [11].

В медикаментозной терапии НЭО, особенно при хорошо дифференцированных опухолях тонкого кишечника и поджелудочной железы, аналоги соматостатина занимают уверенные лидирующие позиции как эффективные противоопухолевые агенты [12]. Это обусловлено как их высокой антисекреторной, ограничивающей выделение пептидов и нейрамина, гиперпродукция которых приводит к разнообразным клиническим синдромам, так и значимой антипролиферативной активностью, заключающейся в прямом цитотоксическом действии препаратов на опухоль при взаимодействии с SST, снижении секреции/ответа на факторы роста, угнетении образования новых сосудов, питающих опухоль (неоваскуляризации). Все это делает возможным применение аналогов соматостатина, прежде всего при карциноидах, вазоинтестинальных пептид-секретирующих опухолях, инсулиномах, глюкагономах, гастриномах [13]. Молекулярные механизмы передачи сигнала от рецепторов к соматостатину различны. Главным образом они включают в себя аденилатциклазу, Ca^{++} - и K^{+} -каналы, обмен Na^{+}/H^{+} , тирозинфосфатазу, фосфолипазу A_2 и MAP-киназу. Блокирующее влияние на аденилатциклазу и приток ионов Ca^{++} способствуют ингибированию секреторных процессов, тогда как активация тирозинфосфатазы или MAP-киназы может играть роль в регуляции клеточной пролиферации [14]. Таким образом, способность ингибировать многие функции в различных органах превращает аналоги соматостатина в потенциальное средство для лечения клинических состояний, вызванных гиперпродукцией гормонов, улучшает качество жизни больных.

Представленный нами случай пациентки с АКТГ-ЭС демонстрирует сложности диагностики и выбора тактики лечения данной патологии, которые при современных технических возможностях заключаются не столько в самой постановке диагноза АКТГ-ЭС, сколько в поиске очага эктопической секреции АКТГ. Идентификация эктопированных АКТГ-продуцирующих опухолей зачастую представляет непростую задачу и остается проблемой для практикующих врачей. К сожалению, небольшие

размеры первичного очага часто не позволяют выявить опухоль на ранних стадиях, а современные методы неспецифической визуализации не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью.

В нашем случае тяжесть состояния пациентки обусловлена наличием развернутой клинической картины гиперкортицизма с множественными осложнениями. Отсутствие выявления источника АКТГ-эктопии, несмотря на тщательный диагностический поиск, в т.ч. проведение скинтиграфии в режиме «все тело» с Tc99-тектротидом, является показанием для проведения лапароскопической двусторонней адреналэктомии, что, согласно литературе, в качестве лечебной тактики приходится выбирать у 13% больных АКТГ-ЭС с целью быстрого снижения гиперкортизолемии и, таким образом, предотвращения или обратного развития жизнеугрожающих осложнений заболевания [15, 16].

Данное клиническое наблюдение, на наш взгляд, представляет собой несомненный интерес тем, что у пациентки с тяжелым гиперкортицизмом и наличием множественных его осложнений действие октреотида оказалось настолько эффективным, что повлекло за собой развитие лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности уже на 3-и сутки после инъекции. Генез надпочечниковой недостаточности рассматривается как третичный — вследствие гиперсупрессии секреции КЛ гипоталамусом после длительного периода гиперкортицизма.

На фоне годового курса лечения отмечены выраженные клинические улучшения, сопоставимые с радикальным лечением самой опухоли, явившейся причиной АКТГ-ЭС. А именно, у пациентки произошло обратное перераспределение подкожно-жировой клетчатки из диспластического в сторону нормального, исчез матронизм кожи лица, стрии стали бледно-розовыми. Примечательно, что повышение АЛТ и АСТ ранее было расценено как следствие цитолитического действия хронического гепатита В, но динамика этих печеночных ферментов на фоне ликвидации гиперкортицизма свидетельствует о том, что их исходное повышение было следствием стеатогепатита. Лабораторные исследования показали стойкую ремиссию гиперкортицизма.

Несмотря на использование самых современных методов диагностики, от 12 до 22% случаев АКТГ-ЭС остаются без определенной локализации опухоли [17–20]. Выявленное в нашем клиническом примере образование в S5 правого легкого с большой долей вероятности позволяет рассматривать его в качестве возможного очага АКТГ-эктопии. Для подтверждения принадлежности этого образования к НЭО может планироваться перерыв на 1–1,5 мес в лечении октреотидом с проведением повторной Tc99-тектротид-опосредованной скинтиграфии или ПЭТ/КТ с DOTATATE, которая также направлена на визуализацию SST-рецепторов.

ОФЭКТ/КТ с Tc99-тектротидом является информативным методом топической диагностики НЭО различных локализаций, позволяя оценивать распространенность процесса и визуализировать рецепторный статус патологических очагов, однако имеет ограничения, связанные с порогом разрешающей способности метода в 8–10 мм, кроме того, она может быть малоинформативна при оценке образований в печени ввиду физиологического распределения (при выведении) радиофармпрепарата.

При этом НЭО размерами более 1 см визуализируются при ОФЭКТ/КТ с той же специфичностью, что и при ПЭТ/КТ [11]. ПЭТ/КТ с DOTATATE целесообразна для пациентов с отрицательными результатами сканирования при Tc99-тектротид-опосредованной сцинтиграфии. В исследовании [21] ПЭТ/КТ с DOTATATE явно превосходила ОФЭКТ/КТ с 99mTc-тектротидом, демонстрируя повышенную чувствительность (90 и 65% соответственно) и специфичность у пациентов с НЭО.

Несмотря на ликвидацию гиперкортицизма, у пациентки остаются последствия его осложнений на костную систему с отсутствием консолидации части низкотравматических переломов и деформацией правого голеностопного сустава вследствие неправильного сращения его перелома. Гиперкортицизм во всех случаях отрицательно влияет на опорно-двигательный аппарат [22]. Эффекты ГК на костную ткань включают нарушение костной архитектуры, геометрии и процессов ремоделирования [23]. При гиперкортицизме снижается абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта и реабсорбция его в почечных канальцах, наиболее вероятно, через отрицательное влияние избытка глюкокортикоидов на содержание витамина D, его всасывание в тонком кишечнике и трансформацию в активный метаболит [24, 25]. Для нашей пациентки с учетом низких уровней маркеров костеобразования костноанаболическое лечение терипаратидом являлось терапией выбора.

Терипаратид представляет собой рекомбинантную часть молекулы человеческого паратгормона (ПТГ), содержащую 1–34 аминокислоты, с ежедневным подкожным способом введения в дозе 20 мкг/сут с помощью предзаполненной шприц-ручки. Применение терипаратида приводит к кратковременному повышению его уровней в крови, что усиливает активность остеобластов и ведет к увеличению костной массы, улучшению микроархитектоники как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани [26, 27]. Мембраны выстилающих костную поверхность «спящих» остеобластов и стромальных клеток костного мозга экспрессируют на своей поверхности рецепторы к ПТГ, и прерывистое повышение его в крови стимулирует эти клетки через модуляцию уровней цАМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы А. Рецептор к ПТГ также активирует протеинкиназу-С-кальциевый регуляторный путь, стимулирующий пролиферацию мезенхимальных клеток в остеобласты [27]. Подавление антагониста Wnt-β-катенинового пути, склеростина, является одним из объяснений анаболического действия терипаратида; также вклад в анаболические эффекты терипаратида вносит стимуляция регуляторных путей МАРК (митоген-активируемой протеинкиназы), фосфолипазы А и D, влияя таким образом на дифференцировку, пролиферацию и активность остеобластов, стимулирование дифференцировки и активации покоящихся клеток костной выстилки, увеличение продолжительности жизни остеобластов и остецитов путем ингибирования их апоптоза [28]. Анаболическое действие терипаратида выражается в повышении минеральной плотности кости на 9,7% в позвонках и 2,8% в шейке бедра после 18 мес терапии, росте концентрации преимущественно маркеров костеобразования, снижении риска возникновения переломов позвонков на 65% и появления новых тяжелых или множественных их переломов — на 84–94%, предупреждения внепозвоночных переломов — на 53% [29].

Основными результатами лечения пациентки терипаратидом стало отсутствие новых переломов, уменьшение болевого синдрома, повышение функционального статуса, без проявления каких-либо нежелательных явлений. Лабораторно-инструментальные исследования показали активацию костного обмена, прирост МПК. При проведении рентгеноденситометрии отмечено повышение МПК в позвонках +9,6% (до -0,4 SD), в бедре +2,2% (-1,0 SD). С-концевой телопептид повысился на 31%, существенно увеличился уровень остеокальцина +2450%, что отражает активацию костного обмена под действием терипаратида (см. табл. 4). В настоящее время целесообразно продолжить терапию до достижения максимально разрешенного курса лечения в 24 мес с последующим переводом пациентки на антирезорбтивную терапию. В некоторых исследованиях показано, что применение терипаратида после бисфосфонатов может отражаться на снижении прироста МПК, так как из-за действия бисфосфонатов активация костного обмена происходит в более поздние сроки [27]. При этом наиболее выгодно назначение антирезорбтивных препаратов после курса лечения терипаратидом, что связано с обратимостью действия препарата и снижением набранной МПК после отмены терипаратида, тогда как продолжение терапии антирезорбтивными средствами способствует дальнейшему повышению костной плотности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с АКГ-ЭС требует системного мультидисциплинарного подхода. Дифференциальная диагностика этого заболевания и поиск первичного очага в настоящее время, несмотря на наличие современных визуализирующих методов, представляют немалые трудности и зачастую требуют проведения длительного динамического наблюдения. Для эффективного лечения, предотвращения осложнений и улучшения прогноза жизни пациентов важны своевременное установление правильного диагноза, проведение патогенетических лечебных мероприятий. Необходимо направлять таких пациентов в специализированные эндокринологические стационары, в которых есть возможность проведения самых современных диагностических процедур. Представленная пациентка нуждается в дальнейшем наблюдении специалистов как для своевременного обнаружения возможного рецидива заболевания, так и для коррекции имеющихся осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Обследование пациента выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Пигарова Е.А. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм»; Дзеранова Л.К. — заведующая редакцией журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу: анализ данных и их интерпретацию, 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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Alexandraki K, Grossman A. The ectopic ACTH syndrome. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2010;11(2):117-126. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9139-z>
- Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний / Под. ред. И.И. Дедова. — М.: Адамант; 2003 [Diagnostika i lechenie neuroendokrinykh zabolevaniy. Ed. by II Dedov. Moscow: Adamant; 2003. (In Russ.)].
- Baylin S, Mendelsohn G. Ectopic (Inappropriate) Hormone Production by Tumors: Mechanisms Involved and the Biological and Clinical Implications*. *Endocr Rev.* 1980;1(1):45-77. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-1-1-45>
- Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy N et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *Cancer.* 2011;117(19):4381-4389. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.26029>
- Hearn PR, Reynolds CL, Johansen K, Woodhouse NJ. Lung carcinoid with Cushing's syndrome: control of serum acth and cortisol levels using sms 201-995 (sandostatin). *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28(2):181-185. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb03654.x>
- Rodrigues P, Castedo JL, Damasceno M, Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(7):461-464. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000700009>
- De Rosa G, Testa A, Liberale I, et al. Successful treatment of ectopic Cushing's syndrome with the long-acting somatostatin analog octreotide. *Exp Clin Endocrinol.* 1993;101(5):319-325. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211252>
- Bertagna X, Favrod-Coune C, Escourolle H, et al. Suppression of ectopic adrenocorticotropin secretion by the long-acting somatostatin analog octreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(5):988-991. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-68-5-988>
- Cheung NW, Boyages SC. Failure of somatostatin analogue to control Cushing's syndrome in two cases of ACTH-producing carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(4):361-367. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb01461.x>
- Gill G, Yong A, Power E, Ramage J. Carcinoid-associated ectopic ACTH syndrome with variable response to octreotide. *Postgrad Med J.* 1999;75(880):98-101. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.880.98>
- Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., и др. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с 99mTc-тектротидом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2020. — Т. 65. — №2. — С. 44-49. [Slashchuk K, Rumiyansev P, Degtyarev M, et al. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with 99mTc-Tektrotid. *Med Radiol Radiat Saf.* 2020;65(2):44-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49>
- Aparicio T, Ducreux M, Baudin E et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2001;37(8):1014-1019. doi: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00073-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00073-9)
- Drange MR, Melmed S. Long-Acting Lanreotide Induces Clinical and Biochemical Remission of Acromegaly Caused by Disseminated Growth Hormone-Releasing Hormone-Secreting Carcinoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3104-3109. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5088>
- Ferone D, van Hagen P, Pivonello R, et al. Physiological and pathophysiological role of somatostatin receptors in the human thymus. *Eur J Endocrinol.* 2000;83(9):S27-S34. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.143s027>
- Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И., и др. Клинико-морфологическая характеристика АКГТ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга // Альманах клинической медицины. — 2017. — Т. 45. — № 4. — С. 289-301. [Gurevich LE, Voronkova IA, Marova EI, et al. Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):289-301. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301>
- Российские клинические рекомендации. Эндокринология / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Endokrinologiya. Ed. by II Dedov, GA Mel'nicenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)].
- Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(2):117-126. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9139-z>
- Sand M, Uecker S, Bechara FG, et al. Simultaneous ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome and adrenal metastasis of a medullary thyroid carcinoma causing paraneoplastic Cushing's syndrome. *Int Semin Surg Oncol.* 2007;4(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7800-4-15>
- Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid.* 2005;15(6):618-623. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.618>
- Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer.* 2011;117(19):4381-4389. doi: <https://doi.org/10.1002/cccr.26029>
- Fallahi B, Manafi-Farid R, Eftekhari M, et al. Diagnostic efficiency of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT as compared to ^{99m}Tc-Octreotide SPECT/CT and conventional orphologic odalities in euroendocrine umors. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2019;7(2):129-140. doi: <https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2019.39392.1263>
- Hardy R, Cooper M. Adrenal gland and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):137-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.007>
- Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. Glucocorticoid Excess Affects Cortical Bone Geometry in Premenopausal, but not Postmenopausal, Women. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(3):182-190. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9106-9>
- Lanna CMM, Paula FJA, Montenegro Jr. RM, et al. Parathyroid hormone secretion in chronic human endogenous hypercortisolism. *Brazilian J Med Biol Res.* 2002;35(2):229-236. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002000200012>
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian J, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2006;17(4):144-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.03.009>
- Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res.* 2009;24(12):1998-2006. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090527>
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3215-3224. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2364>
- Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(5):782-789. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00695.x>
- Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40(6):1434-1446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.03.017>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Гусейнова Раисат Магомедкамиловна, ординатор [Raisat M. Guseinova, resident], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>; e-mail: rasgus-9@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];
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: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;

eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; email: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусейнова Р.М., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Шеремета М.С., Пржиялковская Е.Г. Лечение АКТГ-эктопированного синдрома октреотидом длительного действия: эффективный контроль активности заболевания // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 180-188. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12876>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseinova RM, Pigarova EA, Dzeranova LK, Sheremeta MS, Przhiyalkovskaya EG. Treatment of ACTH-ectopic syndrome with long-acting octreotide: effective control of disease activity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):180-188. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12876>

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРОВ ГОРМОНА РОСТА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ФОРМЕ АКРОМЕГАЛИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ



© Л.К. Дзеранова, А.В. Доровских, Е.А. Пигарова, Е.Г. Пржиялковская, А.С. Шутова*, М.И. Евлоева, А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической чрезмерной продукцией соматотропного гормона (СТГ), характеризующееся специфическими изменениями внешности, нарушениями метаболизма. В 95% случаев причина патологии — СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза. Приоритетный метод лечения при акромегалии — трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. При невозможности проведения нейрохирургического вмешательства для предотвращения прогрессирования заболевания и развития осложнений пациентам рекомендована лекарственная терапия аналогами соматостатина длительного действия, а при их низкой эффективности возможно дополнительное применение лучевой терапии на область новообразования. Применение относительно новой группы препаратов, антагонистов рецепторов СТГ, а именно пэгвисоманта, с целью медикаментозного лечения акромегалии демонстрирует высокую эффективность даже в случаях агрессивных форм, резистентных к другим видам лечения. В данной статье приведены два клинических случая наследственной акромегалии, в которых именно инициация терапии пэгвисомантом привела к достижению клинико-лабораторной ремиссии акромегалии у пациентов с агрессивной формой заболевания, сопровождающейся продолженным ростом остаточной ткани новообразования и сохранением его секреторной способности даже после хирургического, лучевого и длительного медикаментозного лечения аналогами соматостатина. Результаты приведенных клинических случаев подтверждают успешность моно- или комбинированной (при условии сохранения продолженного роста новообразования) терапии препаратом из группы антагонистов рецепторов СТГ пэгвисомантом, особенно в случае агрессивного течения акромегалии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новообразования гипофиза; соматотропинома; акромегалия; аналоги соматостатина; октреотид, семейные изолированные аденомы гипофиза; синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева; антагонисты рецепторов гормона роста; пэгвисомант.

EXPERIENCE OF TREATMENT WITH A GROWTH HORMONE RECEPTOR ANTAGONIST IN PATIENTS WITH HEREDITARY FORM OF ACROMEGALY: CLINICAL CASES

© Larisa K. Dzeranova, Anna V. Dorovskikh, Ekaterina A. Pigarova, Elena G. Przhivalkovskaya, Aleksandra S. Shutova*, Madina I. Yevloeva, Andrei Yu. Grigoriev, Vilen N. Azizyan, Oksana V. Ivashchenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Acromegaly is a severe neuroendocrine disease caused by chronic excessive production of somatotrophic hormone (STH), characterized by specific changes in appearance, metabolic disorders. In 95% of cases, the cause of pathology is STH-producing pituitary adenomas. The priority method of treatment for acromegaly is transnasal transsphenoidal adenectomy. If it is impossible to carry out neurosurgical intervention, in order to prevent the progression of the disease and the development of complications, patients are recommended drug therapy with long-acting somatostatin analogues, and if their effectiveness is low, additional radiation therapy may be applied to the neoplasm area. The usage of a relatively new group of drugs, antagonists of STH receptors, namely Pegvisomant for the purpose of drug treatment of acromegaly demonstrates high efficacy even in cases of aggressive forms resistant to other types of treatment. In this article we present two clinical cases of hereditary acromegaly, when the initiation of Pegvisomant therapy led to the achievement of clinical and laboratory remission of acromegaly in patients with an aggressive form of the disease, accompanied by continued growth of residual neoplasm tissue and preservation of its secreting ability even after surgical interventions, radiotherapy and long-term drug treatment with somatostatin analogues. The results of the above clinical cases confirm the success of mono- or combined (in cases with continued growth of the neoplasm) therapy with a growth hormone receptor antagonist, Pegvisomant, especially in the case of aggressive acromegaly.

KEYWORDS: pituitary neoplasms; somatotropinoma; acromegaly; somatostatin analogues; octreotide; familial isolated pituitary adenomas; McCune-Albright syndrome; growth hormone receptor antagonist; pegvisomant.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Выпадение полей и снижение остроты зрения, выраженная, не купируемая приемом анальгетиков головная боль, чрезмерная потливость, изменение внешности и снижение тембра голоса, боли в височно-нижнечелюстных суставах, нарушение прикуса, храп, ночное апноэ, нарушение половой функции (у женщин — нарушение менструального цикла по типу аменореи, у мужчин — эректильная дисфункция, бесплодие) могут заставить пациентов обратиться к врачам разных специальностей. Однако указанные жалобы в сочетании с такими внешними признаками, как гипертрофия и отечность мягких тканей лица, укрупнение надбровных дуг, носа, ушных раковин, губ, прогнатизм и диастема, диспропорционально увеличенные конечности служат основанием для того, чтобы предположить эндокринную этиологию заболевания и рекомендовать консультацию профильного специалиста.

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической чрезмерной продукцией соматотропного гормона (СТГ), характеризующееся специфическими изменениями внешности, патологией костной ткани, сердечно-сосудистой системы, органов зрения, нарушениями метаболизма (углеводного, жирового, водно-солевого). В 95% случаев причина патологии — СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза, визуализировать которые возможно при проведении МРТ головного мозга, предпочтительнее с контрастным усилением, а активность новообразования подтверждается повышенным уровнем инсулиноподобного фактора роста -1 (ИФР-1) и отсутствием целевого подавления секреции гормона роста после нагрузки глюкозой.

В Российской Федерации, согласно данным регистра больных с образованиями гипоталамо-гипофизарной области, к настоящему времени выявлено 10 625 пациентов с новообразованиями гипофиза, 5274 (49,6%) из которых имеют СТГ-секретирующую аденому. Несмотря на относительную редкость акромегалии среди населения в целом, важно учитывать, что при отсутствии адекватного лечения заболевание приводит к выраженным дисморфическим изменениям внешности и прогрессирующим полиорганным нарушениям. Данные факторы способны значительно изменить социальную жизнь больных и существенно повысить риск инвалидизации и преждевременной смерти.

Приоритетный метод лечения при интраселлярных микроаденомах, неинвазивных макроаденомах гипофиза, аденомах, приводящих к сдавлению перекреста зрительных нервов, а также при апоплексии гипофиза — трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. Важно отметить, что успех операции зависит от индивидуальных особенностей опухоли (размеров, характера роста и степени инвазии, клеточного строения опухоли), возможности полного удаления новообразования, квалификации нейрохирурга. При нерадикальной аденомэктомии, а также при невозможности проведения нейрохирургического вмешательства для предотвращения прогрессирования заболевания и развития осложнений пациентам рекомендована лекарственная терапия аналогами соматостатина длительного действия. В ходе ряда исследований выявлены клинические, иммуноги-

стохимические, молекулярные маркеры резистентности к терапии препаратами данной группы [1], наличие которых предполагает низкую эффективность проводимой терапии. В указанных случаях возможно дополнительное применение лучевой терапии на область новообразования. Однако высокая вероятность развития гипопитуитаризма, требующего проведения пожизненной терапии гормонами, — существенный недостаток радиотерапии, ограничивающий ее применение в практике (особенно для молодых пациентов). Более того, промежутки времени от облучения аденомы до достижения ожидаемого результата лечения длится, как правило, не менее 2 лет.

Изучение и интеграция в практику дополнительных методов медикаментозной терапии, позволяющих достичь стойкой ремиссии акромегалии за довольно короткий промежуток времени, без риска нежелательных явлений со стороны органов и систем — важная задача профильных специалистов. Примером такого лекарственного средства может служить пэгвисомант (Сомаверт, ЛП-005117), высокоселективный антагонист рецептора гормона роста.

С учетом высокой стоимости указанного лекарственного средства его применение в повседневной практике в настоящее время ограничено, следовательно, перед клиницистами стоит важная задача: выделить группу пациентов, для которых монотерапия (или по показаниям комбинированная терапия) пэгвисомантом представляет собой единственный способ достижения контроля над проявлениями инвалидизирующего заболевания.

В данной статье приведены клинические случаи, в которых применение антагонистов рецепторов СТГ позволило остановить прогрессирование заболевания и достичь стабилизации общего состояния пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Ч., 1956 года рождения. Изменение внешности (укрупнение черт лица, увеличение конечностей в размере) начал отмечать с 30 лет. В возрасте 46 лет выявлено нарушение углеводного обмена в виде сахарного диабета 2 типа, инициирована инсулинотерапия. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния — отсутствием компенсации углеводного обмена, выраженной потливостью, дискомфортом в суставах конечностей, снижением остроты зрения, пациент комплексно обследован, по результатам обследования на основании лабораторных и инструментальных исследований подтвержден диагноз активной стадии акромегалии (СТГ и ИФР-1 — выше референсных значений, МРТ-картина макроаденомы гипофиза с интра-, супра-, инфра-, параселлярным ростом). От предложенного хирургического лечения пациент отказывался на протяжении 6 лет. В 2008 г. отметил нарастающую слабость, учащение эпизодов выраженной головной боли, периодически приводящей к нарушению устойчивости и координации движений, резкое сужение полей зрения, значительное снижение остроты зрения. Ухудшение состояния здоровья заставило пациента вновь обратиться к эндокринологу. В результате обследования обнаружена отрицательная динамика роста аденомы гипофиза, с развитием компрессии перекреста зрительных нервов. Учитывая абсолютные показания к проведению хирургического лечения, в том

же году проведена частичная аденомэктомия транскраниальным доступом. Клинически отмечалось улучшение состояния больного, однако лабораторная активность акромегалии оставалась. В послеоперационном периоде развился вторичный гипотиреоз, назначена терапия L-тироксином. От заместительной терапии вторичного гипогонадизма отказался.

С 2011 г. инициировано лечение аналогами соматостатина длительного действия. Несмотря на проводимую терапию, ремиссии акромегалии не наблюдалось. В 2014 г. по данным обследования СТГ — 55,8 нг/мл, ИФР-1 — 668,0 нг/мл, на МРТ головного мозга — аденома гипофиза размерами 36×30×39 мм. Медикаментозную терапию акромегалии по месту жительства не корректировали.

В 2015 г. впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (рис. 1А). По результатам лабораторных исследований: СТГ — 80,0 нг/мл, ИФР-1 — 497,5 нг/мл. На МРТ гипофиза с контрастным усилением — аденома с прорастанием в основную пазуху, занимающая почти весь ее объем. В связи с отрицательной динамикой роста новообразования и отсутствием биохимической ремиссии акромегалии проведена повторная аденомэктомия (трансназальным транссфеноидальным доступом). Послеоперационный период протекал без осложнений. Однако уровень СТГ и ИФР-1 нормализовать не удалось. При выписке рекомендована терапия аналогами соматостатина длительного действия в максимальной дозе.

В ходе повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2016 г. получены данные, свидетельствующие о сохранении активной стадии акромегалии (СТГ — 17,0 нг/мл, ИФР-1 — 418,2 нг/мл). По данным МРТ — аденома размерами 13×18×16 мм, отрицательная динамика по сравнению с 2015 г. Оперативное вмешательство рекомендовано не было, продолжено медикаментозное лечение аналогами соматостатина длительно-

го действия в прежней дозе с присоединением к терапии агонистов дофамина.

Принимая во внимание высокую агрессивность аденомы, резистентность к максимальным дозам медикаментозной терапии, предположен семейный вариант аденомы гипофиза. Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование, при котором выявлена гетерозиготная мутация C.811C>T:p R271W в экзоне 6 гена *AIP*, подтверждающая семейную форму акромегалии. В ходе беседы с пациентом выяснилось, что сын пациента, 1987 г. рождения, также имеет характерные для акромегалии черты лица, высокий рост (197 см). Учитывая указанные особенности, принято решение провести обследование на предмет наличия гормонально активного образования гипофиза сыну пациента, в ходе которого установлена активная стадия акромегалии (ИФР-1 567 нг/мл при норме до 307 нг/мл, на МРТ гипофиза — эндоселлярная макроаденома размерами 5×19×15 мм). Результат молекулярно-генетического исследования у сына также подтвердил мутацию в гене *AIP*. Сыну пациента выполнена транссфеноидальная аденомэктомия, в послеоперационном периоде — без осложнений. В настоящее время отмечается лабораторная ремиссия акромегалии (ИФР-1 в пределах референсных интервалов, по данным МРТ — признаков аденомы гипофиза нет).

В октябре 2017 г. пациенту Ч. в связи с сохранением активности основного заболевания проведена лучевая терапия на область гипофиза. После радиологического лечения с учетом развития вторичной надпочечниковой недостаточности назначена заместительная терапия гидрокортизоном, терапия длительно действующими аналогами соматостатина продолжена в прежней дозе. Тем не менее при динамическом скрининге в августе 2018 г. отмечалось сохранение активной стадии акромегалии: ИФР-1 456,4 нг/мл, СТГ 14,5 нг/мл, МР-картина гипофиза — без значимой динамики роста новообразования.

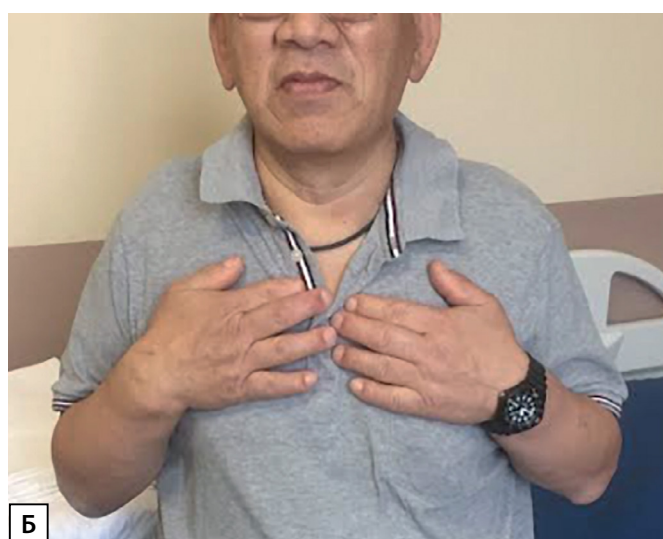


Рисунок 1. Внешний вид пациента с акромегалией:

А — 2015 г. Пациент Ч. при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; Б — 2021 г. Пациент Ч. при контрольной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Figure 1. Appearance of a patient with acromegalia.

A — 2015. Patient Ch., initial appeal to the Endocrinology Research Centre. B — 2021. Patient Ch. during the control hospitalization in the Endocrinology Research Centre

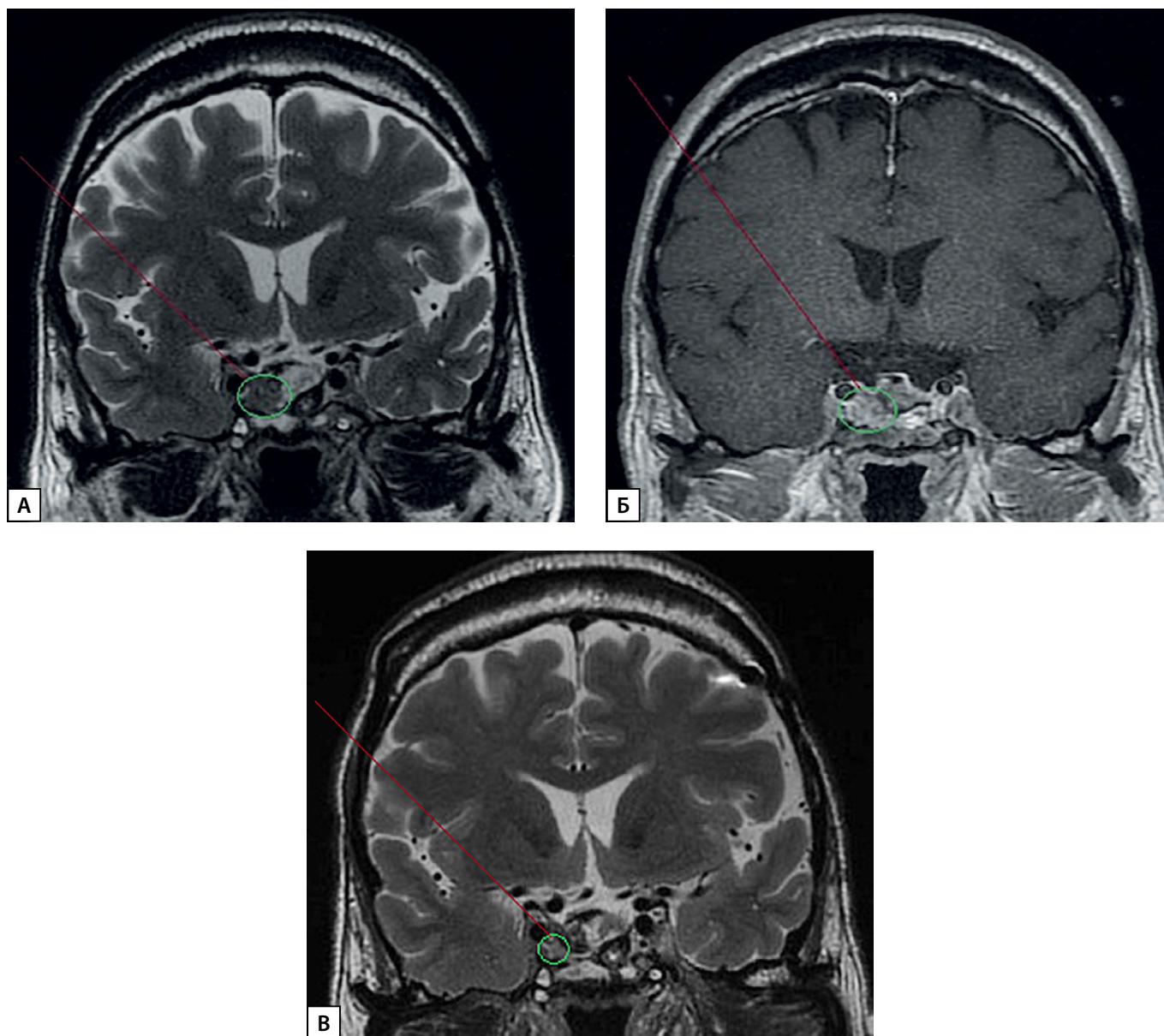


Рисунок 2. МРТ головного мозга пациента Ч.:

А — апрель 2020 г. (без контрастного усиления); Б — апрель 2020 г. (с контрастным усилением); В — ноябрь 2021 г. (без контрастного усиления).

Figure 2. MRI of the patient's Ch. brain.

A — April 2020 (without contrast enhancement). B — April 2020 (with contrast enhancement). C — November 2021 (without contrast enhancement).

Через полгода в январе 2019 г. по данным МРТ гипофиза выявлен продолженный рост аденомы (в правом кавернозном синусе и в пазухе клиновидной кости многоузловое кистозно-солидное образование, размерами 21х32х21 мм, преимущественно в правом кавернозном синусе), терапия оставлена без изменений с учетом недостаточной длительности постлучевого периода в ожидании эффекта проведенного лечения.

С января 2020 г. пациент стал отмечать выраженное ухудшение общего состояния в виде частой интенсивной головной боли, не купируемой приемом НПВС, прогрессирующего снижения остроты зрения, прибавки массы тела, декомпенсации сахарного диабета, требующей увеличения доз инсулина. По данным обследования: ИФР-1—332 нг/мл (выше нормы), гликированный гемоглобин — 8,4%, по МРТ гипофиза — остаточная ткань аденомы размерами 14х17х14 мм с параселлярным рас-

пространением вправо, Knosp IV) (рис. 2 А, Б). С учетом особенностей течения заболевания в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России принято решение о необходимости инициации терапии препаратом из группы антагонистов рецепторов гормона роста — пэгвисоманом (10 мг 1 р/сут п/к). Через 6 мес по данным контрольного обследования наблюдалась положительная клиническая и лабораторная динамика: уменьшение отечности мягких тканей, значительное снижение частоты и интенсивности головной боли, улучшение общего состояния, повышение чувствительности к инсулину, нормализация ИФР-1 — 162 нг/мл. В связи с отсутствием продолженного роста аденомы гипофиза с декабря 2020 г. терапия аналогами соматостатина отменена.

Последняя госпитализация больного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» состоялась в ноябре 2021 г. (рис. 1Б, 2В). На фоне ежедневных инъекций пэгвисоманта

(10 мг/сут) лабораторно подтверждена ремиссия акромегалии (ИФР-1 — 228,8 нг/мл, норма до 245 нг/мл). При проведении МРТ гипофиза — остаточная ткань аденомы размерами 12×12×8 мм. Вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз медикаментозно компенсированы. Наблюдается положительная динамика показателей углеводного обмена (гликированный гемоглобин — 7,4%). Субъективно пациент отмечает существенное улучшение самочувствия, позволяющее беспрепятственно продолжать привычный активный образ жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas — FIPA) составляют около 2,5% всех аденом гипофиза. Причина высокого риска развития FIPA — наличие врожденной мутации одного из взаимодействующих с рецептором белков — *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein* (AIP-мутация) [2–4]. Изолированная семейная акромегалия устанавливается, если в семье зафиксировано более 2 случаев акромегалии или гигантизма. Акромегалия, ассоциированная с AIP-мутацией, отличается от спорадической более ранним возрастом манифестации (25 лет) и преобладанием среди лиц мужского пола (соотношение м : ж = 1,5 : 1,0) [5]. По морфологическому строению новообразования могут быть представлены редкогранированными соматотропинами и маммосоматотропинами [6].

Мутации или низкая экспрессия белка, взаимодействующего с ариловыми углеводородными рецепторами, придают ряд важных агрессивных характеристик аденоме гипофиза при акромегалии. Большинство AIP-позитивных пациентов (93,3%) имеют макроаденомы, характеризующиеся более высокой секрецией СТГ, ускоренным, чаще инвазивным ростом новообразования со склонностью к экстракapsлярному распространению, развитию апоплексии [7–9]. Следует также отметить высокий риск рецидивирования опухоли после оперативного лечения, низкую эффективность терапии аналогами соматостатина длительного действия (октреотидом, ланреотидом) и агонистами дофамина (карбегонином), недостаточную для предотвращения роста аденомы и достижения клинко-лабораторной ремиссии заболевания даже при длительном медикаментозном лечении максимально допустимыми дозами [2, 10].

Учитывая особенности акромегалии в случаях подтвержденной мутации в гене *AIP*, для эффективного контроля активности заболевания необходимо использовать лекарственные средства, воздействующие на иные звенья патогенеза болезни. Пример такого препарата — антагонист рецепторов соматостатина — пэгвисомант.

По результатам масштабного исследования ACROSTUDY, инициированного в 2004 г. для изучения долгосрочных эффектов пэгвисоманта в реальной международной когорте, подтверждены благоприятное соотношение пользы и риска терапии указанным препаратом, его высокая эффективность в случаях резистентности к терапии аналогами соматостатина [11]. К концу 1-го года лечения у 53% (к концу 10-го года — у 73%) пациентов с акромегалией отмечалась нормализация уровня ИФР-1

на фоне применения пэгвисоманта после проведенного операционного лечения, лучевой и медикаментозной терапии или любых их комбинаций. На МР-изображениях головного мозга отмечалось отсутствие изменений размера новообразований по сравнению с предыдущими МРТ-исследованиями в 72,2% случаев, в 16,8% — уменьшение размера опухоли, в 6,8% — увеличение размера аденомы, в 4,3% — как увеличение, так и уменьшение размеров новообразования. Кроме того, в большинстве случаев (78%) препарат не вызвал серьезных побочных явлений, что подтверждает безопасность терапии пэгвисомантом [12].

Принимая во внимание тот факт, что у пациентов с акромегалией из-за избытка гормона роста довольно часто наблюдаются нарушения углеводного обмена (распространенность сахарного диабета у пациентов с акромегалией колеблется от 20 до 56%, а распространенность нарушения толерантности к глюкозе — от 16 до 46%), клинически важно отметить положительное влияние антагониста рецепторов гормона роста на метаболизм глюкозы. Применение пэгвисоманта способствует повышению периферической чувствительности тканей к инсулину [13, 14], не вызывая при этом снижения секреции инсулина.

Приведенный случай из практики демонстрирует высокую эффективность применения пэгвисоманта и при подтвержденной семейной форме акромегалии, осложненной декомпенсацией углеводного обмена, в виде достижения лабораторной ремиссии основного заболевания, стабилизации суточного профиля гликемии, снижения потребности в инсулине, улучшения общего самочувствия.

Необходимо также отметить важность оценки таких данных, как возраст пациента при манифестации заболевания, пол, семейный анамнез, исходные уровни СТГ и ИФР-1, характер сигнала на T2-взвешенных изображениях при МРТ головного мозга [11], наличие резистентности к аналогам соматостатина, нарушения обмена глюкозы для своевременного определения верной тактики лечения, способной предотвратить необратимые последствия у пациентов, а в случае наследственной формы акромегалии и у их родственников — родных братьев/сестер, детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент К., 35 лет, считает себя больным с 24 лет, когда впервые обратился к офтальмологу по поводу резкого снижения остроты зрения. С учетом специфических особенностей внешности (дисморфическая конфигурация черепа, рост 202 см), был направлен к эндокринологу. По данным обследования в январе 2013 г. установлен диагноз акромегалии: СТГ — 106,5 мМЕд/л, ИФР-1 — 567,9 нг/мл. При МРТ гипофиза (без контрастного усиления) в передней части определена аденома размерами 4×7 мм. С сентября 2013 г. пациент получал терапию октреотидом пролонгированного действия 20 мг в/м 1 раз в 28 дней.

В апреле 2014 г. при обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России подтверждено сохранение активной стадии акромегалии (ИФР-1 — 1412,2 нг/мл; СТГ — 43,3 нг/мл). На МРТ головного мозга

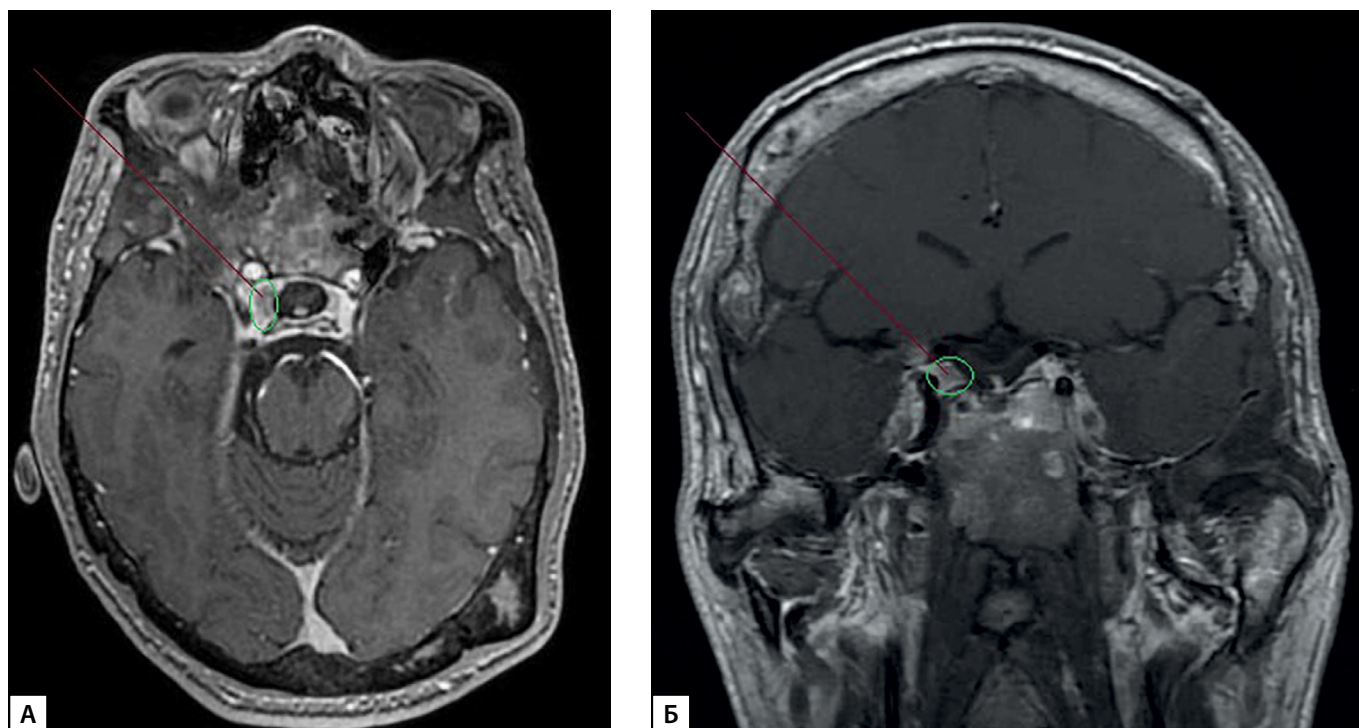


Рисунок 3. МРТ головного мозга с контрастным усилением пациента К. с синдромом МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (декабрь, 2021 г.).

Figure 3. MRI of the brain of patient K. with McCune-Albright-Braitsev syndrome (contrast enhancement, December, 2021).

с контрастным усилением, преимущественно в правом кавернозном синусе — новообразование размерами 17×23×14 мм. Диагностической находкой было утолщение костей основания черепа, теменных, височных костей, чешуи лобной кости, чешуи затылочной кости, гипопневматизация лобной пазухи, пазухи основной кости, ячеек решетчатого лабиринта, сужение внутреннего и наружного слухового прохода слева с разрастанием дополнительной ткани, характерных для фиброзной остеодисплазии. На основании наличия у пациента специфических симптомов: СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, фиброзной дисплазии, «кофейных пятен» на коже груди и спины (рис. 4) клинически диагностировали синдром МакКьюна–Олбрайта. В октябре 2014 г. выполнено трансназальное трансфеноидальное оперативное вмешательство по поводу эндо-супраселлярной опухоли гипофиза. После операции пациент отмечал значительное улучшение зрительных функций, однако ремиссии заболевания по данным лабораторного обследования достичь не удалось, что потребовало продолжения терапии аналогами соматостатина и назначения агонистов дофамина, каберголина 1,0 мг/нед.

В 2015 г. с учетом сохранения активной стадии акромегалии, принимая во внимание нецелесообразность проведения повторного оперативного вмешательства (из-за особенности конфигурации костей черепа, характерных для описываемого синдрома), выполнена конформная стереотаксическая дистанционная лучевая терапия. В послелучевом периоде пациент получал аналог соматостатина в максимальной дозе и каберголин 4 таб./нед., однако активность акромегалии сохранялась.

В марте 2019 г. в ходе госпитализации в НМИЦ эндокринологии в связи с невозможностью достижения ремиссии основного заболевания (ИФР-1 — 384,3 нг/мл при

норме до 283 нг/мл) на фоне длительного лечения максимально допустимыми дозами аналогов соматостатина принято решение об инициации терапии антагонистом рецепторов гормона роста пэгвисоманом (10 мг/сут).

Последнее обследование пациента в НМИЦ эндокринологии состоялось в декабре 2021 г. (рис. 3). Впервые была отмечена нормализация ИФР-1 — 189 нг/мл (на фоне комбинированного лечения: октреотид депо 30 мг 1 раз в 28 дней, пэгвисомант 10 мг/сут). При МРТ головного мозга с контрастированием размеры остаточной ткани новообразования гипофиза без существенной динамики в сравнении с данными предыдущего исследования (в правом отделе турецкого седла по контуру кавернозного синуса определяется новообразование размером 6×4 мм). Полученные результаты подтверждают эффективность длительного применения антагониста рецепторов гормона роста с учетом особенностей течения заболевания у данного пациента, в связи с чем терапию пэгвисоманом рекомендовано продолжить по жизненным показаниям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева — клинический синдром с низкой частотой, возникающий в результате соматических мутаций в *GNAS*. Фенотип при данном синдроме представлен, как правило, триадой симптомов: наличием специфических кожных пятен цвета «кофе с молоком», нарушением костного обмена в виде фиброзной дисплазии, а также вариабельной гиперфункцией эндокринных желез. Акромегалия встречается примерно в 20% случаев [13, 15].

Верификация диагноза обычно отсрочена из-за длительного отсутствия симптомов заболевания, а также

краниофасциальной фиброзной дисплазии, маскирующей акромегалоидные изменения внешности. Варианты лечения акромегалии у пациентов с синдромом МакКьюна–Олбрайта и с классической формой акромегалии одинаковы.

Важно отметить, что оперативное лечение в объеме аденомэктомии может быть значительно затруднено в связи с особенностями конфигурации костей черепа, значительным риском кровотечения из-за высокой васкуляризации тканей, диффузным поражением гипофиза, характерных для указанного синдрома [14]. Лучевая терапия может быть использована в случаях неоперабельных опухолей гипофиза и при неэффективности лечения аналогами соматостатина. Однако следует учитывать отсроченный характер действия радиотерапии и возможные осложнения в виде гипопитуитаризма и (редко) саркомы костей в области облучения у пациентов с фиброзной дисплазией [16].

Несмотря на то что применение аналогов соматостатина у большинства пациентов оказывает положительный эффект в виде снижения уровня ИФР-1, прием даже максимальных доз препаратов указанных групп не приводит к стойкой лабораторной ремиссии акромегалии [16, 17]. Длительный избыток гормона роста и ИФР-1 способствует прогрессированию классических проявлений заболевания, а при синдроме МакКьюна–Олбрайта может усугубить фиброзную дисплазию, привести к сужению зрительного канала/канала височной кости, снижению остроты зрения и слуха, вплоть до полной потери функции анализаторов. С момента появления антагониста рецепторов гормона роста — пэгвисоманта эффективность медикаментозного лечения МакКьюн–Олбрайт-ассоциированной акромегалии с достижением биохимической ремиссии значительно увеличилась [16], что указывает на то, что пэгвисомант (по показаниям в комбинации с аналогами соматостатина длительного действия при продолженном росте аденомы) может быть рассмотрен как препарат выбора для лечения пациентов с указанным синдромом. В связи с редкостью

синдрома МакКьюна–Олбрайта и вариабельностью его клинических проявлений, вызванных патологиями разных эндокринных желез, важно фиксировать наблюдаемые уникальные случаи и анализировать результаты проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на наличие широкого спектра современных методов лечения: нейрохирургического, медикаментозного длительно действующими аналогами соматостатина, фракционной стереотаксической лучевой терапии, стереотаксической радиохирургии достижение стойкой ремиссии акромегалии может быть затруднено ввиду поздней диагностики, длительного отказа пациента от проведения оперативного вмешательства, топографических особенностей новообразования.

Результаты приведенных клинических случаев подтверждают успешность моно- или комбинированной (при условии сохранения продолженного роста новообразования) терапии препаратом из группы антагонистов рецепторов СТГ пэгвисомантом. Терапия данным лекарственным средством высокоэффективна и безопасна, способствует достижению компенсации акромегалии и, как следствие, значительному улучшению качества жизни пациентов, течения и прогноза заболевания [18].

Следует уделять особое внимание сбору истории болезни и жизни, наследственного анамнеза пациента для исключения (или последующего углубленного обследования) генетически обусловленных форм акромегалии. При подтверждении акромегалии в рамках семейной формы аденом гипофиза или акромегалии в составе синдрома МакКьюна–Олбрайта, а также при акромегалии с неконтролируемым нарушением углеводного обмена или с выраженным цефалгическим синдромом целесообразно назначение пэгвисоманта. Обладая отличным от аналогов соматостатина механизмом действия, пэгвисомант способствует достижению ремиссии заболевания



Рисунок 4. Пигментные пятна (пятна кофе с молоком, *cafe au lai macule*) при синдроме МакКьюна–Олбрайта–Брайцева.

Figure 4. Pigmented spots («*cafe au lai macule*») of a patient with McCune–Albright–Braitsev syndrome.

у пациентов, резистентных к терапии аналогами соматостатина, не вызывая нежелательных явлений.

Комбинированная терапия пэгвисомантом и аналогами соматостатина не одобрена в рамках инструкции по медицинскому применению препарата Сомаверт, однако иногда клиническое состояние пациента — продолженный рост опухоли — не позволяет отменить аналога соматостатина. Опыт отечественных и зарубежных специалистов демонстрирует положительный результат — замедление роста/уменьшение размеров новообразования, нормализация лабораторных показателей, уменьшение выраженности симптомов, снижение финансовых затрат на лечение при использовании комбинированной медикаментозной терапии. Улучшение качества жизни пациентов в сочетании с оптимизацией затрат на лечение подчеркивает оправданность назначения антагониста рецепторов СТГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с заведующей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К., членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Доровских А.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Пигарова Е.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Пржиляковская Е.Г. — анализ полученных данных, коррекция текста; Шутова А.С. — сбор данных, коррекция текста; Евлоева М.И. — сбор данных, написание текста; Григорьев А.Ю. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Азизян В.Н. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Иващенко О.В. — проведение нейрохирургической операции, 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

- Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):R223-R240. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-14-0011>
- Laws ER, Ezzat S, Asa SL, et al. *Pituitary Disorders: Diagnosis and Management*. Wiley-Blackwell. 2013.
- Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(7):419-427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.02.007>
- Naves LA, Daly AF, Vanbellinghen J-F, et al. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):383-391. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0533>
- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». *Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Клинические рекомендации*. М.: 2014. [Obshchestvennaia organizatsiia «Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov». *Akromegaliia: klinika, diagnostika, differentsial'naiia diagnostika, metody lecheniia. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: 2014. (In Russ.)].
- Tuominen I, Heliövaara E, Raitila A, et al. AIP inactivation leads to pituitary tumorigenesis through defective Gai-cAMP signaling. *Oncogene*. 2015;34(9):1174-1184. doi: <https://doi.org/10.1038/ncr.2014.50>
- Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Familial Pituitary Tumor Syndromes. *Endocr Pract*. 2011;17(9):41-46. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11064.RA>
- Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/8/4/EC-19-0004.xml> [cited 16.08.22].
- Stiles CE, Korbonits M. Familial Isolated Pituitary Adenoma. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2020 May 28.
- Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*. 2017;20(1):109-115. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0768-4>
- Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):419-427. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0616>
- Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2892-2902. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02281>
- Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, et al. Effects of Somatostatin Analogs on Glucose Homeostasis: A Metaanalysis of Acromegaly Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1500-1508. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2332>
- Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1955-1969. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3826>
- Zhai X, Duan L, Yao Y, et al. Clinical Characteristics and Management of Patients With McCune-Albright Syndrome With GH Excess and Precocious Puberty: A Case Series and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(6):1955-1969. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672394>
- Galland F, Kamenicky P, Affres H, et al. McCune-Albright Syndrome and Acromegaly: Effects of Hypothalamic-pituitary Radiotherapy and/or Pegvisomant in Somatostatin Analog-Resistant Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4957-4961. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0561>
- Akintoye SO, Kelly MH, Brillante B, et al. Pegvisomant for the Treatment of gsp-Mediated Growth Hormone Excess in Patients with McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2960-2966. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2661>
- Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525-538. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>

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

Доровских Анна Владимировна [Anna V. Dorovskikh, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-6763>;

eLibrary SPIN: 7800-0219; e-mail: a.v.dorovskikh@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

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD]

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; email: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

Евлоева Мадина Иссаевна [Madina E. Yevloyeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>;

e-mail: madevis_6@mail.ru

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

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-9718-6099>;

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Доровских А.В., Пигарова Е.А., Пржиялковская Е.Г., Шутова А.С., Евлоева М.И., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В. Опыт лечения антагонистом рецепторов гормона роста при наследственной форме акромегалии: клинические случаи // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 189-197. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12831>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Dorovskikh AV, Pigarova EA, Przhiyalkovskaya EG, Shutova AS, Yevloyeva MI, Grigoriev AY, Azizyan VN, Ivashchenko OV. Experience of treatment with a growth hormone receptor antagonist in patients with hereditary form of acromegaly: clinical cases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):189-197. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12831>

ДИГИДРОТАХИСТЕРОЛ: НЕОПРАВДАНЫЙ ВЫБОР В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА



© Е.С. Авсиевич, Е.В. Ковалева*, А.М. Горбачева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гипопаратиреоз — эндокринное заболевание, обусловленное поражением околощитовидных желез, при котором снижена или отсутствует секреция паратиреоидного гормона. Это неизбежно приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена с развитием гипокальциемии и связанных с этим состоянием осложнений. При хроническом течении гипопаратиреоза требуется пожизненная медикаментозная терапия, включающая препараты витамина D и кальция. Целью лечения является достижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена, однако в то же время имеется риск ятрогенной гиперкальциемии, вплоть до развития гиперкальциемического криза, часто осложняющегося развитием острой почечной недостаточности. В свою очередь, длительно сохраняющаяся, даже относительная гиперкальциемия — неблагоприятный фактор риска нефролитиаза, нефрокальциноза, хронической почечной недостаточности вплоть до пред- и диализных стадий.

Дигидротрахистерол — синтетический аналог витамина D, ранее активно применявшийся в комплексной терапии гипопаратиреоза. В соответствии с современными представлениями, отечественными и зарубежными рекомендациями данный препарат не должен использоваться в лечении хронического гипопаратиреоза. Особенности метаболизма дигидротрахистерола (длительный период выведения, отсутствие регуляции синтеза активных метаболитов дигидротрахистерола по типу обратной связи, высокая биологическая активность) и, как следствие, узкий терапевтический диапазон обуславливают частое развитие гиперкальциемии и ассоциированных с ней нарушений.

В данной статье приводится собственное клиническое наблюдение серии случаев пациентов с хроническим гипопаратиреозом, получавших терапию дигидротрахистеролом, осложнившуюся тяжелой гиперкальциемией и острой почечной недостаточностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; дигидротрахистерол; околощитовидная железа; гипокальциемия; гиперкальциемия; гиперкальциемический криз; нефрокальциноз; почечная недостаточность.

DIHYDROTACHYSTEROL: A BAD CHOICE IN THE TREATMENT OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM

© Ekaterina S. Avsievich, Elena V. Kovaleva*, Anna M. Gorbacheva, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypoparathyroidism is an endocrine disease caused by damage of the parathyroid glands and characterized by underproduction of parathyroid hormone. This can lead to severe hypocalcemia and its associated complications. The chronic hypoparathyroidism requires lifelong therapy including calcium and vitamin D analogues. The goal of treatment is to maintain the target parameters of phosphorus-calcium metabolism. At the same time, there is a risk of iatrogenic hypercalcemia on the standard therapy, up to the hypercalcemic crisis, often complicated by the acute renal failure. Moreover, chronic hypercalcemia acts as a predisposing factor for nephrolithiasis, nephrocalcinosis, chronic renal failure including pre- and dialysis stages.

Dihydratichysterol is a synthetic analogue of vitamin D, which was previously widely prescribed for hypocalcaemic hypoparathyroidism. In accordance with modern Russian and international guidelines, this drug should not be used in the treatment of chronic hypoparathyroidism. The main features in the metabolism of dihydratichysterol (long elimination period, lack of feedback regulation of the active metabolites, high biological activity) and a narrow therapeutic window cause the frequent development of hypercalcemia and associated disorders.

We present several clinical cases of patients with hypoparathyroidism treated with dihydratichysterol, which was complicated by severe hypercalcemia and acute renal failure.

KEYWORDS: hypoparathyroidism; dihydratichysterol; parathyroid; hypocalcemia; hypercalcemia; hypercalcemic crisis; nephrocalcinosis; renal failure.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипопаратиреоз — заболевание, характеризующееся недостатком паратиреоидного гормона (ПТГ), приводящим к гипокальциемии, гиперфосфатемии и по-

вышению фракционной экскреции кальция с мочой [1]. Распространенность гипопаратиреоза варьирует в пределах от 23 до 37 случаев на 100 тыс. человек. Наиболее частой причиной является проведение оперативного вмешательства на органах шеи (примерно в 78–80%

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



случаев) [2]. В целом частота гипопаратиреоза после операции на области шеи составляет около 8% случаев, среди них у 75% пациентов наблюдаются транзиторные нарушения, разрешающиеся в течение первых 6 мес после вмешательства [3]. Хронический послеоперационный гипопаратиреоз, как правило, диагностируется не более чем в 2% случаев [4]. К другим причинам развития гипопаратиреоза относятся различные генетические заболевания [5], включающие аутоиммунный гипопаратиреоз в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа, аутосомно-доминантную гипокальциемию, синдром Диджорджи и др. В редких случаях поражение околотитовидных желез (ОЩЖ) может быть следствием их инфильтрации при гемохроматозе, болезни Вильсона, а также вследствие метастатического процесса. Описаны казуистические случаи пострадиационного поражения ОЩЖ. Диагноз идиопатического гипопаратиреоза устанавливается после исключения основных причин развития заболевания, в том числе с помощью медико-генетического консультирования [4].

Некомпенсированный гипопаратиреоз характеризуется повышенной нервно-мышечной проводимостью и может проявляться разнообразными симптомами гипокальциемии, начиная от легкой парестезии, мышечных спазмов и удлинения скорректированного интервала QT (QTc) до тяжелых, угрожающих жизни проявлений, таких как аритмия, ларингоспазм и тетания. Однако у некоторых пациентов, особенно с определенными генетическими формами гипопаратиреоза, гипокальциемия может протекать бессимптомно [2]. К основным терапевтическим целям относится поддержание низко-нормальных показателей кальция в сыворотке крови. Согласно действующим рекомендациям, на фоне терапии допускаются также значения кальциемии несколько ниже референса при условии отсутствия проявлений заболевания. Концентрации фосфора, магния и показатели суточной кальциурии должны находиться в пределах референсных диапазонов (РД), а концентрация 25(OH) витамина D — более 30 нг/мл (75 нмоль/л), как и в общей популяции [6]. Помимо достижения целевых лабораторных показателей, лечение хронического гипопаратиреоза направлено на предотвращение симптомов гипокальциемии и минимизацию развития осложнений заболевания [7]. Однако стандартная терапия препаратами кальция и активными формами витамина D может увеличивать риски развития осложнений вследствие неадекватно подобранных доз. Таким образом, некоторые осложнения гипопаратиреоза могут быть связаны не только с самим заболеванием, но и нерационально подобранными схемами лечения [8].

Для лечения гипокальциемии при гипопаратиреозе в разное время использовались различные лекарственные препараты. Впервые в 1909 г. W. MacCallum и C. Voegtlin заметили, что паратиреоидэктомия сопровождается гипокальциемией, а парентеральное введение экстракта ОЩЖ и кальция эффективно для ее купирования [9]. В 1928 г. был открыт эргостерол, превращающийся под действием ультрафиолетовых лучей в эргокальциферол и колекальциферол. Терапия гипопаратиреоза на тот момент включала в себя прием высоких доз колекальциферола (60–920 тыс. МЕ в сутки) [10]. В 1933 г. был разработан препарат дигидротахистерола (ДГТ), являющийся фотохимическим

производным эргокальциферола, в 1938 г. он был в первый раз применен у пациентов с гипопаратиреозом [11]. В 1971 г. был выделен активный метаболит витамина D — 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол), искусственно синтезировать его получилось в 1972 г., а в 1986 г. он был уже представлен в виде лекарственного средства. В 1973 г. экспериментально был получен 1α-гидроксивитамин D₃ [12], и в 1981 г. японской фармацевтической компанией Chugai совместно с Институтом биомедицинских исследований Teijin разработан альфакальцидол (1α-гидроксивитамин D₃) [13]. На сегодняшний день препараты кальцитриол и альфакальцидол являются основными для лечения пациентов с гипопаратиреозом.

В данном клиническом наблюдении представлена серия случаев пациентов (табл. 1), получавших ДГТ для лечения гипопаратиреоза с развитием выраженной гиперкальциемии и острой почечной недостаточности вследствие передозировки препаратом. Случаи наглядно иллюстрируют последствия приема ДГТ без регулярного контроля кальция крови, а также опасность самостоятельного изменения получаемой дозы.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Пациентка А., 63 лет, из анамнеза известно, что в 2003 г., после проведенной тотальной тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы, развился хронический гипопаратиреоз. Длительно получала терапию кальция карбонатом в дозе 1000 мг/сут, однако симптоматика гипокальциемии сохранялась. В связи с частыми эпизодами судорог неоднократно самостоятельно вводила 10–20 мл кальция хлорида внутривенно с краткосрочным положительным эффектом. С 2006 г. по рекомендации эндокринолога к терапии добавлен ДГТ по 6 капель/сут. На этом фоне состояние пациентки улучшилось, и она в течение длительного времени не обращалась за медицинской помощью. Регулярного контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена не проводилось.

В 2017 г. в связи с возобновлением судорог пациентка самостоятельно увеличила дозу ДГТ с 6 до 30 капель/сут (рис. 1), которую получала на протяжении 5 дней с последующим присоединением тошноты и рвоты. С указанными жалобами обратилась за амбулаторной помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где была зафиксирована выраженная гиперкальциемия (кальций общий 3,61 ммоль/л, РД 2,15–2,55; кальций ионизированный 1,65 ммоль/л, РД 1,03–1,29), а также снижение фильтрационной функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKF) по EPI 13 мл/мин/1,73 м²) с повышением мочевины до 20,1 ммоль/л (РД 2,5–6,7). С диагнозом гиперкальциемического криза, осложнившегося острым интерстициальным нефритом и острой почечной недостаточностью, пациентка была экстренно госпитализирована в нефрологическое отделение. В стационаре проводилась инфузионная терапия физиологическим раствором в течение 10 дней с положительным эффектом, на момент выписки достигнута нормокальциемия (кальций общий 2,16 ммоль/л, кальций ионизированный 1,08 ммоль/л) и нормофосфатемия (0,94 ммоль/л, РД 0,74–1,52), повышение pCKF по EPI до 36 мл/мин/1,73 м².

При УЗИ в обеих почках впервые выявлены гиперэхогенные включения размерами 3,5 и 2 см. По данным эхокардиографии определялись кальцинаты кольца и створок аортального клапана. После стабилизации основных показателей фосфорно-кальциевого обмена пациента была переведена на терапию альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут и препаратами кальция (1500–3000 мг/сут).

В дальнейшем пациентка продолжила наблюдаться в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Последняя госпитализация в 2022 г., где по данным лабораторного обследования отмечена субкомпенсация фосфорно-кальциевого обмена — нормокальциемия (альбумин-скорректированный кальций 2,25 ммоль/л); нормофосфатемия (1,5 ммоль/л) и гиперкальциурия (9,1 ммоль/сут) на фоне терапии альфакальцидолом в дозе 2,5 мкг/сут, карбонатом кальция 3000 мг/сут. Гипомагниемия исключена (0,763 ммоль/л). В стационаре проведена коррекция терапии — доза карбоната кальция уменьшена до 2000 мг/сут, доза альфакальцидола оставлена без изменений. Фильтрационная функция почек оставалась удовлетворительной (рСКФ по EPI 79 мл/мин/1,73 м²). При УЗИ почек отмечены диффузные изменения паренхимы обеих почек, уплотнение чашечно-лоханочной системы с гиперэхогенными включениями до 0,1–0,3 см без четкой акустической тени (расценены как микролиты), конкремент правой почки до 0,6 см с акустической тенью. Также были отмечены признаки начальной катаракты обоих глаз. По данным нативной МСКТ головного мозга кальцификаций не выявлено.

Клинический случай 2

Пациент Б., 41 год. Диагноз гипопаратиреоза установлен в 2020 г. после проведенной тотальной тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Назначено лечение ДГТ 14 капель 3 р/сут, карбонатом кальция 3000 мг/сут. Спустя 12 дней от начала приема ДГТ отметил ухудшение состояния, повышение артериально-

го давления до 160/100 мм рт. ст., давящие боли за грудной с иррадиацией в голову, в связи с чем госпитализирован в стационар с подозрением на острый коронарный синдром. В ходе госпитализации выявлена тяжелая гиперкальциемия (кальций общий 3,28 ммоль/л), а также значимое снижение фильтрационной функции почек (рСКФ по EPI 44 мл/мин/1,73 м², мочевины 9,6 ммоль/л). В стационаре был отменен прием препаратов кальция и ДГТ, проводилась инфузионная терапия физиологическим раствором. При контрольных анализах крови спустя 2 дня стационарного лечения общий кальций крови составил 2,91 ммоль/л с последующим снижением до РД. При выписке пациенту рекомендован прием колекальциферола 1000–1500 МЕ/сут и препаратов кальция 1000 мг/сут.

При дальнейшем контроле лабораторных показателей отмечалась умеренная гипокальциемия (в пределах 2,0–2,06 ммоль/л), нормофосфатемия (0,9–3,1 ммоль/л) и восстановление почечной функции (рСКФ по EPI до 111 мл/мин/1,73 м²).

Госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2021 г., при поступлении отмечена декомпенсация фосфорно-кальциевого обмена — выраженная гипокальциемия (альбумин-скорректированный кальций 1,87 ммоль/л, ионизированный кальций 0,94 ммоль/л), нормофосфатемия (1,19 ммоль/л), гипокальциурия (2,2 ммоль/сут). Проведена коррекция терапии — инициирован прием альфакальцидола по 0,5 мкг утром и 0,25 мкг вечером (0,75 мкг/сут), увеличена доза карбоната кальция до 1500 мг/сут с достижением и лабораторного и клинического улучшения самочувствия (альбумин-скорректированный кальций 2,02 ммоль/л, фосфор 1,23 ммоль/л). Также проведено обследование на предмет осложнений хронического гипопаратиреоза: фильтрационная функция почек удовлетворительная (рСКФ по EPI 88 мл/мин/1,73 м²), по данным УЗИ почек четких данных за наличие конкрементов не получено. При офтальмологическом осмотре помутнения хрусталика не отмечено.

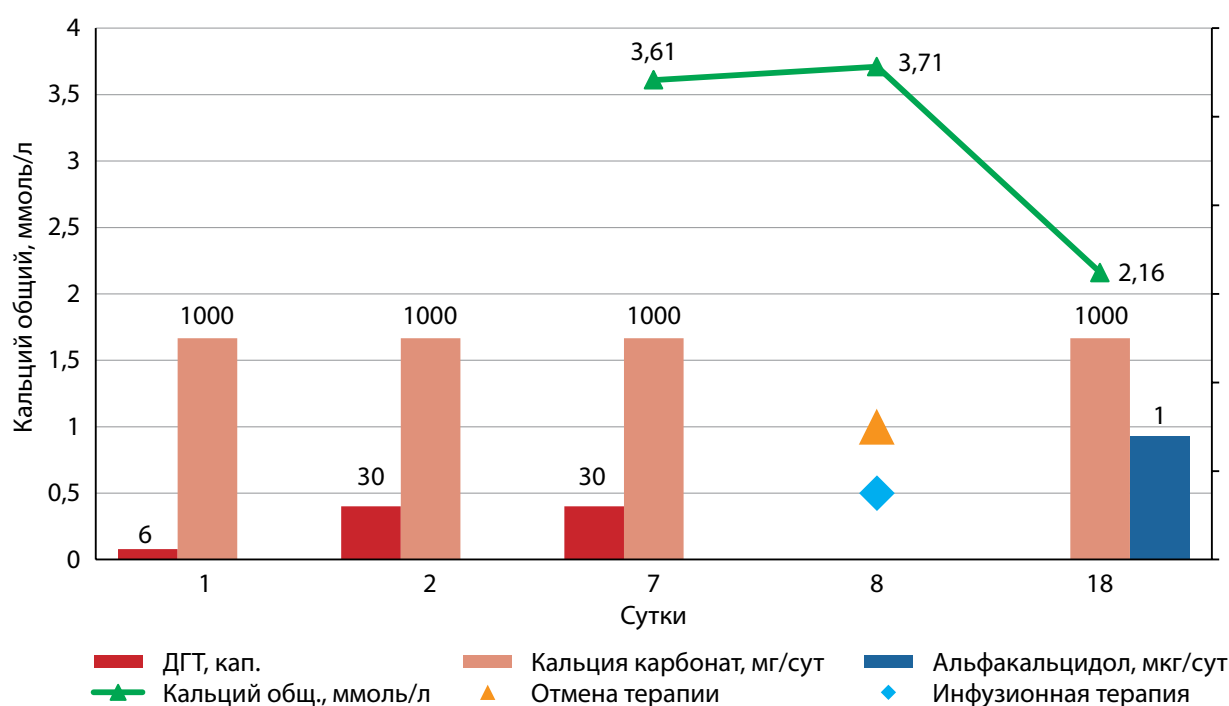


Рис. 1. Динамика изменения кальциемии у пациентки А. в зависимости от получаемой терапии.

Таблица 1. Динамика изменений лабораторных данных и проводимого лечения пациентов

Пациент	Доза ДГТ	Время приема	Промежуточный контроль показателей	Лабораторные данные на фоне гиперкальциемии в стационаре	Проводимое лечение	Время восстановления нормокальциемии	Лабораторные данные после лечения	Дальнейшая терапия
1	6 кап./сут, по увеличению до 30 кап./сутки	30 кап./сут около 5 дней	кальций общ. 3,61 ммоль/л	кальций общ. 3,71 ммоль/л	отмена ДГТ, инфузионная терапия	10 дней	кальций общ. 2,16 ммоль/л	Альфакальцидол 1 мкг/сут, Карбонат кальция 1000 мг/сут, Колекальциферол 1000 МЕ/сут
			кальций ион. 1,65 ммоль/л	кальций ион. 1,79 ммоль/л			кальций ион. 1,08 ммоль/л	
			фосфор 1,43 ммоль/л	-			фосфор 0,94 ммоль/л	
			рСКФ по EPI 13 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ по EPI 13 мл/мин/1,73 м ²			рСКФ по EPI 36 мл/мин/1,73 м ²	
2	42 кап./сут	12 дней	мочевина 20,1	мочевина 18,5	отмена ДГТ, инфузионная терапия	5 дней	мочевина 10,2	Карбонат кальция 1000 мг/сут, Колекальциферол 1000-1500 МЕ/сут
			кальций общ. 3,28 ммоль/л	кальций общ., фосфор неизвестны			кальций общ. 2,91 ммоль/л	
				рСКФ по EPI 33 мл/мин/1,73 м ²			с последующим снижением до РД	
3	30 кап./сут	10 дней		мочевина 9,6	отмена ДГТ, инфузионная терапия	7 дней	кальций скорр. 2,1 ммоль/л	Кальцитриол 0,25 мкг/сут, Карбонат кальция 2000 мг/сут
			-	фосфор 3,34 ммоль/л			фосфор 1,27 ммоль/л	
				рСКФ по EPI 18 мл/мин/1,73 м ²			рСКФ по EPI 58 мл/мин/1,73 м ²	
4	8 кап./сут	17 лет		кальций общ. 3,3 ммоль/л	отмена ДГТ	2 месяца	кальций скорр. 1,8 ммоль/л	Альфакальцидол 0,5 мкг/сут, Карбонат кальция 1500 мг/сут
			-	рСКФ по EPI 19 мл/мин/1,73 м ²			фосфор 1,87 ммоль/л	
							рСКФ по EPI 21 мл/мин/1,73 м ²	

Клинический случай 3

Пациентка В., 30 лет, из анамнеза известно, что в сентябре 2021 г. была выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией по поводу папиллярной аденокарциномы. В послеоперационном периоде развились симптомы гипокальциемии. Внутривенно вводился глюконат кальция, однако уровень кальция не исследовался. Пациентка была выписана с рекомендацией приёма ДГТ 10 капель/сут и карбоната кальция по 2000 мг/сут.

При лабораторном контроле через несколько недель после выписки фиксировалась нормокальциемия (общий кальций 2,23 ммоль/л (РД 2,08–2,65), кальций ионизированный 0,95 ммоль/л (РД 1,05–1,3)), гиперфосфатемия (1,84 ммоль/л (РД 0,81–1,45)). Врачом по месту жительства доза ДГТ была увеличена до 30 кап/сут.

Спустя 10 дней после повышения дозы ДГТ пациентку стала беспокоить выраженная слабость, впоследствии присоединились тошнота и рвота, головокружение, явления наподобие зрительных галлюцинаций. По данным лабораторных анализов от 16.10.2021 — общий кальций более 6,0 ммоль/л, фосфор 3,34 ммоль/л, ПТГ 0,477 пмоль/л (РД 1,69—6,9). Пациентка была экстренно госпитализирована в стационар по месту жительства: на момент поступления рСКФ по EPI составила 18 мл/мин/1,73 м². Проводился форсированный диурез (фуросемидом и физиологическим раствором). На 5–7-й день госпитализации отмечалось значимое снижение уровня кальциемии: общий кальций 2,64 ммоль/л, ионизированный кальций 1,14 ммоль/л; а также улучшение фильтрационной функции почек (рСКФ по EPI 58 мл/мин/1,73 м²). После выписки в анализах крови фиксировались целевые показатели фосфорно-кальциевого обмена: общий кальций 2,06 ммоль/л, альбумин-скорректированный кальций 2,1 ммоль/л, фосфор 1,27 ммоль/л (РД 0,74–1,52), магний 0,67 ммоль/л (РД 0,66–1,07), 25(OH)D 49 нг/мл, суточная кальциурия до 2,97 ммоль/сут (РД 2,5–7,5). Пациентка была выписана без рекомендаций по терапии гипопаратиреоза, в связи с чем обратилась за телемедицинской консультацией в одну из коммерческих клиник г. Москвы, где была назначена терапия карбонатом кальция 2000 мг/сут, кальцитриолом 0,25 мкг/сут. На этом фоне по данным лабораторных анализов крови от января 2022 г.: ПТГ 0,2 пмоль/л (РД 1,17–7,63), нормокальциемия (альбумин-скорректированный кальций 2,304 ммоль/л, ионизированный кальций 1,05 ммоль/л), нормофосфатемия (1,59 ммоль/л (РД 0,78–1,65)), нормомагниемия (0,68 ммоль/л), медикаментозная терапия продолжена в прежнем объеме.

Госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в марте 2022 г. На момент госпитализации получала терапию кальцитриолом 0,25 мкг/сут, кальция карбонатом 1500 мг/сут, колекальциферолом 2000 МЕ/сут. На этом фоне отмечалось сохранение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена с нормокальциемией (альбумин-скорректированный кальций 2,312 ммоль/л), нормофосфатемией (1,23 ммоль/л), нормомагниемией (0,7 ммоль/л) и нормокальциурией (7,02 ммоль/сут). Уровень ПТГ 7,35 пг/мл (РД 15–65), что позволило установить хроническую форму заболевания. Фильтрационная функция почек остается сохранной (рСКФ по EPI 96 мл/мин/1,73 м²). По данным УЗИ почек визуализировались эхографические признаки диффузных изменений паренхимы почек.

Клинический случай 4

Пациентка В., 78 лет, из анамнеза известно, что с 2004 г. после тиреоидэктомии, осложнившейся развитием хронического послеоперационного гипопаратиреоза, рекомендован прием ДГТ по 8 капель/сут, а также препаратов кальция (доза неизвестна).

В 2021 г. отметила появление потливости, потери аппетита, гипотонии. По данным лабораторных анализов крови впервые зафиксирована выраженная гиперкальциемия (кальций общий 3,3 ммоль/л), снижение фильтрационной функции почек (рСКФ по EPI 19 мл/мин/1,73 м²). Эндокринологом по месту жительства рекомендована отмена ДГТ, при этом госпитализация в нефрологический стационар не обсуждалась. Спустя месяц при контрольном анализе крови сохранялась гиперкальциемия до 2,7 ммоль/л по общему кальцию (до 1,34 ммоль/л по кальцию ионизированному), рСКФ по EPI 23 мл/мин/1,73 м². Пациентка амбулаторно консультирована специалистом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, рекомендовано питание с ограничением молочных продуктов, питьевой режим, контрольный анализ показателей фосфорно-кальциевого обмена через 2 нед или при возникновении судорожного синдрома для назначения терапии альфакальцидолом.

При следующем визите к эндокринологу спустя месяц было отмечено наличие гипокальциемии до 1,816 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию крови, гиперфосфатемии до 1,87 ммоль/л, рСКФ по EPI 21 мл/мин/1,73 м². По данным УЗИ почек — микронекролитиаз, паравезикулярная киста левой почки, признаки хронического пиелонефрита. Рекомендована терапия альфакальцидолом в дозе 0,5 мкг/сут и карбонатом кальция 1500 мг/сут. При последующем контроле были достигнуты целевые показатели кальция и фосфора сыворотки крови, уровень рСКФ по EPI без значимой динамики.

ОБСУЖДЕНИЕ

До 2015 г. хронический гипопаратиреоз оставался последним серьезным эндокринным дефицитом без доступной заместительной терапии. Однако, несмотря на создание препаратов рекомбинантного ПТГ, они до сих пор лимитированы в своем использовании для этой когорты пациентов не только на территории РФ, но и в других странах. Традиционная терапия препаратами кальция и активными формами витамина D остается основой лечения хронического гипопаратиреоза. По этой причине оптимизация целевых параметров минерального обмена при минимизации ассоциированных с заболеванием симптомов для профилактики многочисленных острых и отдаленных осложнений хронического гипопаратиреоза остается достаточно сложной задачей [1]. На фоне стандартной терапии сохраняются риски развития гиперкальциемии и гиперкальциурии, которые, в свою очередь, приводят к отложению кальция в почечной паренхиме, прогрессирующему нефролитиазу и почечной недостаточности [14]. В когорте пациентов с хроническим гипопаратиреозом частота нефрокальциноза и нефролитиаза, по данным различных исследований, варьирует от 12 до 57%, при этом риски их развития в 5 раз выше общепопуляционных показателей. Сходные результаты отмечены в отношении функции почек.

Почечная недостаточность со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² регистрируется в 12–41% наблюдений; риски развития и прогрессирования ХБП возрастают в 2–17 раз среди пациентов со стажем гипопаратиреоза 7 лет и более. В 2020 г. проведено одномоментное обсервационное сплошное исследование с использованием базы данных пациентов с хроническим гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, среди осложненных заболевания в обследуемой группе (n=169) преобладали нарушения со стороны почек. В данном исследовании было установлено, что 13% пациентов имеют ХБП 3–5 ст., а 38% — поражение структуры почек (нефрокальциноз или нефролитиаз) [15]. По данным анализа всероссийского регистра пациентов с гипопаратиреозом (n=544) отмечено, что нарушение функции почек со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² происходит в 15,8% случаев, нефролитиаз выявляется у 32,5% пациентов, нефрокальциноз — у 12,3%. Установлено, что уровень кальциемии имеет отрицательную корреляцию с рСКФ, а риски структурных нарушений почек повышаются с увеличением длительности заболевания более 4,5 года [16].

ДГТ — синтетический аналог витамина D, ранее активно применявшийся в комплексной терапии гипопаратиреоза. Максимальная концентрация ДГТ достигается через 6 ч после приема, период полувыведения составляет 10,5–13 ч, при этом полное прекращение действия происходит через 7–21 день. Средние терапевтические дозы ДГТ, как правило, не превышают 1,0 мг/сут [17]. ДГТ преобразуется печенью в 25-гидроксидигидротахистерин. Образование активных метаболитов ДГТ не регулируется по типу обратной связи, поэтому концентрация 25-гидроксидигидротахистерола в крови растет линейно при увеличении принимаемой дозы препарата, что обуславливает необходимость тщательного подбора и контроля дозы, обеспечивающей нормальный уровень кальция в крови и отсутствие гиперкальциемии [18]. ДГТ депонируется в печени, жировой ткани, коже, мышцах и костях, в связи с чем его действие может продолжаться еще в течение 1–2 мес после прекращения приема. Это обуславливает пролонгированную токсичность препарата. Передозировка ДГТ приводит к гиперкальциемии; а при длительном ее сохранении — к нарушению функции почек, кардиосклерозу, пневмосклерозу, нефросклерозу. Гиперкальциемия, обусловленная интоксикацией ДГТ, требует больше времени для купирования, выбора более активной тактики лечения [19].

Повышение уровня сывороточного кальция напрямую связано с развитием почечного повреждения. Обратимое снижение скорости клубочковой фильтрации при тяжелой гиперкальциемии во многом опосредовано прямым сужением почечных сосудов. Кроме того, нарушение концентрационной способности почек, приводящее к полиурии и в дальнейшем к уменьшению объема мочи, также способствует дальнейшему ухудшению функции почек [20]. Предполагается, что это связано с подавлением водных каналов аквапорина 2 в собирательных трубочках [21] и тубулоинтерстициальным повреждением, вызванным отложением кальция в мозговом веществе почек. Кроме того, активация кальций-чувствительных рецепторов, присутствующих на базолатеральной мембране толстой восходящей части петли

Генле, снижает реабсорбцию кальция и хлорида натрия. Острое почечное повреждение, вызванное гиперкальциемией, обычно обратимо при увеличении объема циркулирующей жидкости, достигаемом при помощи инфузий физиологического раствора, а также снижении концентрации кальция в сыворотке крови [20].

В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями ДГТ ввиду своих фармакодинамических особенностей не должен использоваться в лечении хронического гипопаратиреоза, предпочтение следует отдавать более специфическим аналогам/метаболитам витамина D с меньшей частотой побочных эффектов — кальцитриолу и альфакальцидолу. Наряду с нашими наблюдениями, в литературе представлено множество случаев с описанием токсических эффектов ДГТ. Так, еще в 1975 г. в публикации Ziegler R. et al. сообщается о клинических случаях передозировки ДГТ с летальными исходами. Три пациентки поступили в стационар в состоянии тяжелой гиперкальциемии (до 4,5–4,8 ммоль/л), две из них скончались от развившейся сердечно-сосудистой недостаточности, несмотря на успешное снижение уровня кальция крови, летальный исход третьей пациентки связан с тромбоэмболией легочной артерии на фоне сохраняющейся гиперкальциемии спустя несколько месяцев после прекращения приема ДГТ [22]. Quack I. et al. в 2005 г. опубликовали данные по 5 пациентам, длительно получающим ДГТ (от 4 до 50 лет), что привело к развитию гиперкальциемии в диапазоне от 3,02 до 4,97 ммоль/л, осложнившейся развитием почечной недостаточности. У одного из пациентов, получавшего ДГТ в течение 50 лет, после нормализации кальция крови сохранялось стойкое снижение фильтрационной функции почек, при этом по результатам биопсии почки были обнаружены множественные тубулоинтерстициальные микрокальцинаты [23]. Также в литературе описан случай 74-летнего пациента, который ошибочно принимал 75 капель в день ДГТ (около 3 мг) в течение 6–8 нед, что было ассоциировано с развитием тяжелой гиперкальциемии >3,7 ммоль/л и почечной недостаточностью. Лечение включало в себя инфузионную терапию, преднизолон и 60 мг внутривенного памидроната натрия. На 4-й день кальций сыворотки снизился до РД, лечение гипопаратиреоза возобновлено через 10 дней после прекращения приема ДГТ [19]. Также сообщается о похожем клиническом случае у пациентки, получающей ДГТ, которая была госпитализирована в стационар с гиперкальциемией до 4,14 ммоль/л, признаками почечной недостаточности, развитием аритмии, которая позже осложнилась приступом ишемической болезни сердца [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство симптомов гиперкальциемии неспецифичны, что затрудняет диагностику данного состояния у пациента. При терапии хронического гипопаратиреоза необходим пожизненный прием препаратов витамина D и кальция, что требует постоянного контроля лабораторных показателей, регулярного обследования на предмет наличия осложнений, обусловленных как непосредственно гипопаратиреозом, так и получаемой терапией, особая осторожность требуется в отношении пожилых пациентов.

Для ДГТ характерна высокая биологическая активность, линейное увеличение концентрации препарата

в крови при увеличении дозы, депонирование в организме и длительное сохранение гиперкальциемического эффекта даже после прекращения приема. Трудности при подборе адекватной дозы, узкий терапевтический диапазон, а также высокий риск передозировки препаратом с развитием гиперкальциемии, вплоть до гиперкальциемического криза с явлениями острой почечной недостаточности, лимитируют его использование в лечении пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Рекомендуется замена ДГТ на производные витамина D более короткого действия, такие как альфакальцитриол или кальцитриол.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данное исследование выполнено в рамках государственного задания «Всероссийский реестр пациентов с хроническим гипопаратиреозом как основа оптимизации и внедрения персонализированного подхода для улучшения качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации», регистрационный номер НОКТРАААА-А20-120011790168-2.

Конфликт интересов. Мокрышева Н.Г. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Авсиевич Е.С. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Ковалева Е.В. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Горбачева А.М. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Еремкина А.К. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной 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.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Хронический гипопаратиреоз у взрослых: клиническая картина, диагностика, лечение, динамический контроль // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 74-82. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Chronic hypoparathyroidism in adults: clinical features, diagnosis, management and treatment. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):74-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet9699>
2. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019; 380(18):1738-1747. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800213>
3. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Oct 05;3:17080]. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055. Published 2017 Aug 31. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.55>
4. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722-1736. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113>
5. Gordon RJ, Levine MA. Genetic Disorders of Parathyroid Development and Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):809-823. <https://doi.org/10.1016/j.jec.2018.07.007>
6. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-G20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
7. Babey M, Brandi ML, Shoback D. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):889-900. <https://doi.org/10.1016/j.jec.2018.07.012>
8. Saha S, Kandasamy D, Sharma R, et al. Nephrocalcinosis, Renal Dysfunction, and Calculi in Patients With Primary Hypoparathyroidism on Long-Term Conventional Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz319. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz319>
9. Maccallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med*. 1909;11(1):118-151. <https://doi.org/10.1084/jem.11.1.118>
10. Mclean FC. Activated sterols in the treatment of parathyroid insufficiency: a review. *JAMA*. 1941;117(8):609-619. <https://doi.org/10.1001/jama.1941.72820340003009>
11. Dodds BF. Studies of the relationship of dihydrotachysterol and calciferol to parathyroid function. Master's Thesis, Rice University, 1955.
12. DeLuca HF, Plum LA. Analogs of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ in Clinical Use. *Vitam Horm*. 2016;100:151-164. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2015.11.002>
13. Kubodera N. A new look at the most successful prodrugs for active vitamin D (D hormone): alfacalcidol and doxercalciferol. *Molecules*. 2009;14(10):3869-3880. Published 2009 Sep 29. <https://doi.org/10.3390/molecules14103869>
14. Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, et al. Ultrasound is superior to computed tomography for assessment of medullary nephrocalcinosis in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):989-994. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2747>
15. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Айнетдинова А.Р., Мокрышева Н.Г. Результаты анализа базы данных пациентов с гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 7-14. [Kovaleva EV, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Evaluation of chronic hypoparathyroidism course according to the Database of Endocrinology Research Centre. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):7-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl12675>
16. Kovaleva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:800119. Published 2022 Feb 16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800119>
17. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-2324. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3910>
18. Available from: <https://grls.pharm-portal.ru>
19. Jensterle M, Pfeifer M, Sever M, et al. Dihydrotachysterol intoxication treated with pamidronate: a case report. *Cases J*. 2010;3:78. <https://doi.org/10.1186/1757-1626-3-78>
20. Bhat NA, Mustafa F, Sheikh RY, et al. Incidence, etiology, and course of hypercalcemia-induced AKI in a tertiary care center from northern India. *Egypt J Intern Med* 33, 36 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00067-8>
21. Arroyo M, Fenves AZ, Emmett M. The calcium-alkali syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013;26(2):179-181. <https://doi.org/10.1080/08998280.2013.11928954>
22. Ziegler R, Minne H, Raue F, et al. Beobachtungen zur Vitamin-D- und Dihydrotachysterin-Vergiftung [Observations in vitamin D and dihydrotachysterol poisoning]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1975;100(9):415-423. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1106230>
23. Quack I, Zwernemann C, Weiner SM, et al. Dihydrotachysterol therapy for hypoparathyroidism: consequences of inadequate monitoring. Five cases and a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(7):376-380. <https://doi.org/10.1055/s-2005-865724>
24. Jalbert M, Mignot A, Gauchez AS, et al. Hypercalcémie sévère de cause inhabituelle, à la recherche du coupable : cas clinique et revue de la littérature [Severe hypercalcemia of unusual cause, looking for the culprit: Case report and review of the literature]. *Nephrol Ther*. 2018;14(4):231-236. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.03.003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com

Авсиевич Екатерина Сергеевна, ординатор [Ekaterina S. Avsieich, resident];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4563-650X>; e-mail: ekaterina-avsievich@yandex.ru

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

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>;
Researcher ID: R-8848-2019; Scopus author ID: 57197775339; eLibrary SPIN: 884a8-2660; e-mail: a.lipatenkova@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: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Авсиевич Е.С., Ковалева Е.В., Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Дигидротахистерол: неоправданный выбор в терапии хронического гипопаратиреоза // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 198-205. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12882>

TO CITE THIS ARTICLE:

Avsieich ES, Kovaleva EV, Gorbacheva AM, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Dihydrotachysterol: a bad choice in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):198-205. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12882>

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ НА ФОНЕ COVID-19 И ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ



© А.В. Климчук*, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Я.В. Дворянчиков

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), поставил систему здравоохранения и научное сообщество во всем мире перед беспрецедентной проблемой. На момент написания данного литературного обзора инфекция унесла более 6 млн жизней, а переболевших SARS-CoV-2 уже более 500 млн человек по всему миру. Помимо основных, легочных, проявлений заболевания, а также тяжелых, жизнеугрожающих осложнений острого периода заболевания COVID-19, долгосрочные изменения, возникающие в постковидном периоде, затрагивают и другие системы: эндокринную, сердечно-сосудистую, нервную и опорно-двигательную. В литературном обзоре с использованием данных из современных научных публикаций, полученных по поисковым запросам «covid-19 endocrine disorders», «postcovid endocrine disorders» и «postcovid syndrome endocrine disorders» в базах данных MEDLINE (PubMed) и «эндокринная патология и covid-19», «постковид и эндокринная патология» и «постковидный синдром и эндокринные нарушения» в базе e-Library, мы сконцентрировались на описании и обсуждении осложнений и последствий, которые инфекция SARS-CoV-2 может оказывать на железы внутренней секреции, включая надпочечники, щитовидную железу, гипофиз, гонады и поджелудочную железу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; постковидный синдром; эндокринная система.

ENDOCRINE DISORDERS IN THE BACKGROUND OF COVID-19 AND POSTCOVID SYNDROME

© Anastasia V. Klimchuk*, Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Yaroslav V. Dvoryanchikov

S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

The SARS-CoV-2 virus that caused the 2019 new coronavirus infection (COVID-19) pandemic has posed an unprecedented challenge to the global health system and scientific community. As of this literature review, the infection has claimed more than 6 million lives, and more than 500 million people worldwide have already been infected with SARS-CoV-2. In addition to the basic, pulmonary manifestations of the disease, as well as the severe, life-threatening complications of acute COVID-19, the long-term changes that occur in the postcovid period also affect other systems: endocrine, cardiovascular, nervous, and musculoskeletal. In this literature review, using data from current scientific publications obtained by searching «covid-19 endocrine disorders», «postcovid endocrine disorders» and «postcovid syndrome endocrine disorders» in the MEDLINE (PubMed) database and «endocrine pathology and covid-19», «postcovid and endocrine pathology» and «postcovid syndrome and endocrine disorders» in the e-Library database, we focused on describing and discussing the complications and consequences that SARS-CoV-2 infection can have on the endocrine glands, including the adrenals, thyroid, pituitary, gonads and pancreas.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; postcovid syndrome; endocrine system.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире на сегодняшний день насчитывается более 480 млн подтвержденных случаев COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки человека в основном через ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2). Спайковые белки, покрывающие коронавирус, связываются с рецепторами ACE2, которые присутствуют на поверхности клеток человека. TMPRSS2 облегчает проникновение SARS-CoV-2 в их цитоплазму [1].

Рецептор ACE2 по-разному экспрессируется в органах человека, с максимальной экспрессией находится в тонкой кишке, за которой следуют яички, сердце, щито-

видная железа, почки и легкие, что делает эти ткани особенно восприимчивыми к этим инфекциям [2]. Различная плотность рецепторов ACE2 в органах может объяснять разнообразие симптомов и спектр органной недостаточности, возникающей у пациентов с COVID-19.

Последние наблюдения показали, что SARS-CoV-2 проявляет широкую органотропность и может повреждать органы эндокринной системы у пациентов с COVID-19 [3]. Известно, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в нескольких эндокринных железах: в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках, гонадах и островках поджелудочной железы, причем с самой высокой концентрацией в семенниках, затем в щитовидной железе и с самой низкой в гипоталамусе [4].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Однако на данный момент патофизиологическая характеристика и клиническая значимость воздействия SARS-CoV-2 на органы эндокринной системы, а также влияние связанной с ним эндокринной дисфункции на прогноз больных, перенесших COVID-19, полностью не изучены и недостаточно освещены в литературе.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Известно, что ткани гипоталамуса и гипофиза экспрессируют ACE2 и могут быть потенциальными мишенями SARS-CoV-2 напрямую либо через иммуноопосредованный процесс, как это уже было продемонстрировано с другими коронавирусами [5, 6]. Попадая в нервную систему, SARS-CoV-2 провоцирует окислительный стресс, вазодилатацию и тромбогенез, что в совокупности может приводить к геморрагической апоплексии гипофиза [7].

В пользу этого говорит доказанное поражение гипоталамо-гипофизарной системы при SARS (атипичной пневмонии), обнаруженное M. Leow и соавт. в 2005 г. В проспективном исследовании участвовали 61 пациент, переживший атипичную пневмонию. Из них 40% пациентов имели признаки центрального гипокортицизма. Следует отметить, что 87,5% лиц с центральным гипокортицизмом на момент первоначального набора отмечали такие симптомы, как усталость и/или головное головокружение. 5% из этих больных также страдали центральным гипотиреозом. У большинства этих пациентов (62,5%) симптомы разрешились в течение года [8]. Авторы предположили возможность обратимого гипофизита или прямого повреждения гипоталамуса, которое могло привести к состоянию гипоталамо-гипофизарной дисфункции [9].

Поражение гипоталамуса и гипофиза у пациентов с атипичной пневмонией также продемонстрировала аутопсия гипофиза. L. Wei и соавт. проводили аутопсию гипофиза 4 мужчин и 1 женщины с атипичной пневмонией. Они обнаружили, что гипофизарные соматотропные, тиреотропные и кортикотропные клетки были уменьшены в количестве и показали изменения, указывающие на острые повреждения, такие как отек и дегенерация нейронов. Эти результаты совпадали с серологическими данными о снижении циркулирующих уровней гормона роста, тиреотропного (ТТГ) и адренокортикотропного гормонов (АКТГ) [10].

Известно, что SARS-CoV и SARS-CoV-2 экспрессируют специфические аминокислотные последовательности, демонстрирующие поразительную гомологию с остатками АКТГ. Некоторыми авторами было высказано предположение, что ответ организма хозяина на SARS-CoV и SARS-CoV-2 может привести к выработке перекрестно реагирующих антител, инактивирующих или разрушающих эндогенный АКТГ [8]. Этот механизм может быть фактором возникновения вторичной надпочечниковой недостаточности [11]. Однако эта гипотеза не может быть подтверждена или опровергнута, поскольку уровни АКТГ и кортизола обычно не оцениваются рутинно у пациентов с атипичной пневмонией или COVID-19.

В работе R. Martinez-Perez и соавт. была выявлена связь между наличием новой коронавирусной инфекции

и развившейся на ее фоне апоплексией гипофиза у пациента с ранее не диагностированной пролактиномой гипофиза [12].

Описаны случаи центрального несахарного диабета после COVID-19 [13, 14]. Считается, что это следствие прямого или иммуноопосредованного нейрогипофизита [13] или гипоксической энцефалопатии, особенно у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью [14].

Гипонатриемия распространена примерно у 20–50% госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что часто связано с негативными исходами. Было высказано предположение, что это может быть связано с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона, потенциально вызванным избыточными уровнями интерлейкинов, которые могут индуцировать неосмотическое высвобождение вазопрессина [9].

В связи с вышеизложенным следует рассмотреть возможность целенаправленного эндокринного обследования, особенно у пациентов с необъяснимой усталостью и психическими расстройствами после перенесенного COVID-19.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Как уже ранее упоминалось, SARS-CoV-2 использует ACE2 в сочетании с TMPRSS2 в качестве ключевого молекулярного комплекса для проникновения и заражения клеток организма хозяина [15], а уровень экспрессии ACE2 и TMPRSS2 достаточно высок в тканях щитовидной железы (ЩЖ) и выше, чем в тканях легких [16]. Этот факт может приводить к чувствительности ЩЖ к вирусу SARS-CoV-2. Среди различных клинических эффектов перенесенного COVID-19 поражение ЩЖ считается наиболее частым эндокринным проявлением. Известно, что SARS-CoV-2 может воздействовать на всю ось гипоталамус–гипофиз–ЩЖ, тем самым вызывая тиреотоксикоз, гипотиреоз и синдром нетиреоидных заболеваний [17].

Повреждения органов, вызванные коронавирусами, были исследованы L. Wei и соавт. в 2007 г. [16]. Исследуя влияние SARS-CoV на ЩЖ, авторы сосредоточились на характере клеточных изменений в фолликулярных клетках, чтобы обнаружить любые признаки вирусных белков, индуцирующих развитие клеточного апоптоза как патогенетического фактора инфекции SARS-CoV. По сравнению с нормальной ЩЖ в таковой пациентов, инфицированных SARS-CoV, наблюдалось тяжелое поражение фолликулярных клеток с деструкцией фолликулярного эпителия, отслоением эпителиальных клеток, гиперемией капилляров в соединительной ткани между фолликулами и развитием фиброза в соединительной ткани. Однако воспалительной инфильтрации или некроза клеток не отмечалось, что подтверждает гипотезу о том, что обширный апоптоз приводит к повреждению ЩЖ при SARS-CoV [16]. Если эти морфологические изменения, зарегистрированные при инфекции SARS-CoV, также наблюдаются и при инфекции SARS-CoV-2, это может дать некоторое объяснение низким уровням тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке, обнаруженным у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции [18].

При аутопсии пациентов, умерших от SARS-CoV-2, выявлены морфологические и патологические изменения в различных органах, включая ЩЖ [19]. Исследование I. Muller и соавт. выявило распространенность тиреотоксикоза у 15,3% пациентов с COVID-19 по сравнению с 1,3% в контрольной группе. После выздоровления от пневмонии уровни гормонов ЩЖ вернулись в норму [20].

В другом ретроспективном исследовании, проведенном T. Chen и соавт., также анализировалась функция ЩЖ среди пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми из контрольной группы [19]. В течение периода наблюдения в течение 3 мес после постановки диагноза COVID-19 из 50 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией, у 64% пациентов были выявлены изменения функции ЩЖ. Из этих пациентов 56% имели уровни ТТГ ниже нормы, что наблюдалось достоверно чаще, чем в контрольной группе здоровых людей. Уровни сывороточного ТТГ и общего 3,5,3'-трийодтиронина (Т3) пациентов с COVID-19 были значительно ниже, чем у больных контрольной группы и пациентов с пневмонией без SARS-CoV-2. Разница в уровнях свободного Т4 не была статистически значимой [21]. Кроме того, в анализе подгрупп пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания степень снижения ТТГ и Т3 положительно коррелировала с тяжестью заболевания [22].

COVID-19 связан с системным иммунным и воспалительным ответом, включающим также системы свертывания крови и систему комплемента, и характеризуется повышенным уровнем в сыворотке нескольких провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли альфа и т. д.), вызывая так называемый «цитокиновый шторм», который приводит к развитию более тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 и полиорганным поражениям (рис. 1).

Воспаление ЩЖ может быть вызвано развитием цитокинового шторма, связанным с COVID-19 [16]. В острой

фазе повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, и в частности ИЛ-6, провоцирует тиреодит и связанный с ним тиреотоксикоз, распространенность которых коррелирует с повышением ИЛ-6 [5].

В исследовании A. Lania и соавт. была обнаружена тесная связь между тиреотоксикозом и повышением уровня ИЛ-6 в сыворотке крови: уровни ИЛ-6 в сыворотке крови обратно коррелировали со значениями ТТГ, таким образом, тиреотоксикоз достоверно ассоциировался с более высокими уровнями цитокина ИЛ-6. Авторы сделали вывод, что дисфункция ЩЖ была связана с высоким уровнем ИЛ-6 у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [23].

На сегодняшний день в нескольких исследованиях сообщалось о подостром тиреоидите, связанном с COVID-19 [24]. Описаны случаи подострого тиреоидита у лиц с инфекцией SARS-CoV-2, манифестирующей в течение 1–4 нед после начала заболевания [25–27]. Ретроспективное исследование из 287 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, показало, что частота тиреотоксикоза, связанного с деструктивным тиреоидитом, составила 20,2%. Подтверждаются его самокупирующееся клиническое течение, отсутствие аутоантител к рецепторам ТТГ и корреляция с повышенным уровнем сывороточного ИЛ-6 [28]. I. Muller и соавт. обнаружили повышенную распространенность тиреотоксикоза вследствие подострого тиреоидита в когорте из 85 пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии, по сравнению с 78 пациентами, поступившими в эти отделения без SARS-CoV-2 в 2019 г. [29].

Отмечено действие SARS-CoV-2 как триггера аутоиммунных заболеваний. У пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, описано возникновение аутоиммунных осложнений, включая антифосфолипидный синдром, аутоиммунную тромбоцитопению, гемолитическую анемию, синдром Гийена–Барре. Латентная аутоиммунность была выявлена путем измерения панели ревматических,

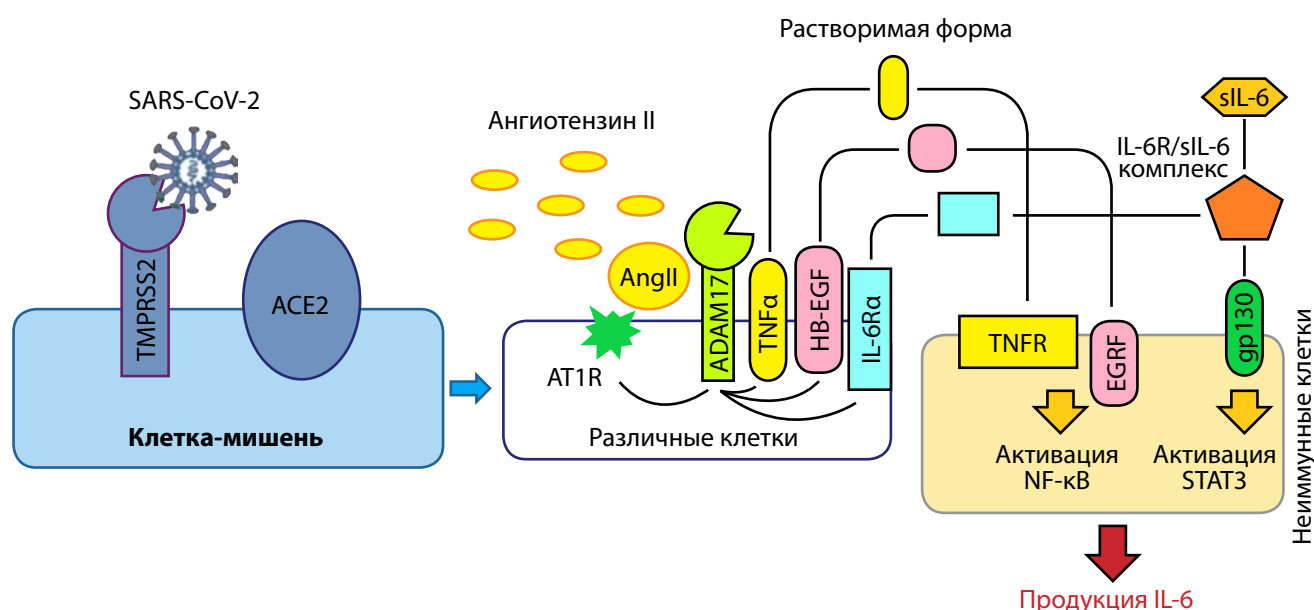


Рис. 1. Развитие цитокинового шторма при COVID-19.

Figure 1. Development of cytokine storm in COVID-19.

тироидных и фосфолипидных аутоантител в образцах сыворотки от 120 госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с образцами от 100 здоровых людей, полученными до пандемии. По сравнению с контрольной группой у пациентов с COVID-19 наблюдались более высокие титры аутоантител, таких как ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела [30].

Аутоиммунные заболевания ЩЖ отмечались даже среди больных с легкими проявлениями COVID-19. Представлены доказательства возможной молекулярной мимикрии между вирусными белками COVID-19 и антигенами тканей человека. Они продемонстрировали, что антитела к SARS-CoV-2 реагируют с несколькими различными тканями человека, включая ЩЖ. Путем выборочного картирования эпитопов они показали сходство и гомологию между шипом, нуклеопротеином и многими другими белками SARS-CoV-2 и антигеном ткани ЩЖ — тиреоидной пероксидазой [31]. Отмечалось, что подострый тиреоидит был связан с появлением впервые выявленных антитиреоидных антител к тиреоглобулину [28]. Существуют сообщения о развитии хронического аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза после подострого тиреоидита, что позволяет предположить, что вирусная инфекция может вызвать аномальный иммунный ответ против ЩЖ у генетически предрасположенных лиц [32].

Эти данные свидетельствуют о роли инфекции SARS-CoV-2 в запуске или усилении аутоиммунных заболеваний после перенесенного COVID-19 среди восприимчивых пациентов или усугублении ранее существующих аутоиммунных нарушений, что увеличивает вероятность развития аутоиммунного тиреоидита, а также аутоиммунных полигландулярных синдромов этих у пациентов [33].

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Рецепторы ACE2 обнаружены в β -клетках поджелудочной железы человека [34], что предполагает возможность SARS-CoV-2 изменять функцию β -клеток поджелудочной железы, влияя на секрецию инсулина.

В работе Wu Chien-Ting и соавт. была проверена гипотеза относительно повышенного тропизма SARS-CoV-2 к β -клеткам поджелудочной железы [35]. Были выделены человеческие островки от здоровых доноров и заражены SARS-CoV-2 *ex vivo*. Инфицированные островки поджелудочной железы были фиксированы и окрашены антителами против белка нуклеокапсида (NP) SARS-CoV-2 в сочетании с антителами против специфических маркеров клеточного типа: инсулина (β -клетки), глюкагона (α -клетки), соматостатина (δ -клетки) и CD31 (эндотелиальные клетки). Интересно, что SARS-CoV-2 NP в основном наблюдался в β -клетках, что указывает на преимущественное заражение их SARS-CoV-2. Аналогичные результаты были получены с использованием антитела, полученного против спайкового белка (SP) SARS-CoV-2. Эти результаты подтверждают повышенную восприимчивость β -клеток поджелудочной железы человека к SARS-CoV-2. Также в данном исследовании было изучено тропизм SARS-CoV-2 к β -клеткам у пациентов с COVID-19. Взяты образцы аутопсии поджелудочной железы у 9 пациентов, умерших от тяжелых осложнений,

связанных с COVID-19. В результате было обнаружено окрашивание SARS-CoV-2 NP, селективное к β -клеткам, у 4 из 7 пациентов.

Несколько авторов указывают на связь между SARS-CoV-2 и нарушением углеводного обмена. Острая гипергликемия наблюдалась у большого числа людей без СД в анамнезе, инфицированных SARS-CoV-2 [36–38]. В работах H. Li и G. Fadini сравнивались результаты между впервые возникшим и уже существующим сахарным диабетом. H. Li и соавт. при среднем наблюдении в течение 30 дней сообщили о почти двукратном увеличении риска смерти от всех причин у лиц с впервые возникшим СД по сравнению с пациентами с ранее существовавшим СД [39]. G. Fadini и соавт. также обнаружили выраженную взаимосвязь увеличения частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии или смерти у пациентов с COVID-19 с впервые возникшим СД ($p=0,004$) по сравнению с пациентами с ранее диагностированным СД [40].

В нескольких исследованиях сообщалось о пациентах с диабетическим кетоацидозом (ДКА), связанным с новой коронавирусной инфекцией [41]. Кроме того, заметное увеличение частоты ДКА наблюдалось у немецких детей и подростков во время пандемии SARS-CoV-2, что может указывать на взаимосвязь между SARS-CoV-2 и впервые выявленным СД 1 типа [42].

НАДПОЧЕЧНИКИ

Получены данные, свидетельствующие, что надпочечники у пациентов с SARS-CoV-2 подвергаются структурным изменениям. Гистологические заключения говорят о наличии очагового некроза надпочечников и васкулита мелких вен [43]. Кроме того, РНК SARS-CoV-2, обнаруженная в гипоталамо-гипофизарной системе, указывает на возможность гипофизита как причины развития вторичной надпочечниковой недостаточности [44].

Предыдущие исследования во время вспышки атипичной пневмонии 2005 г. показали, что у 39,2% пациентов был диагностирован гипокортицизм через 3 мес после выздоровления, у большинства (83,3%) из них был диагностирован центральный гипокортицизм. Значительная часть этой группы (25%) продолжала испытывать симптомы недостаточности надпочечников и получала гидрокортизон в течение 12 мес [6]. Аутопсические исследования умерших пациентов с атипичной пневмонией показали дегенерацию и некроз клеток коры надпочечников, в надпочечниках был идентифицирован SARS-CoV [45]. Поскольку ACE2 экспрессируется на уровне надпочечников, считается, что SARS-CoV-2 может приводить к пагубным последствиям, аналогичным описанным для других коронавирусов.

При микроскопическом исследовании надпочечников умерших от COVID-19 пациентов выявлен острый фибриноидный некроз мелких сосудов, преимущественно артериол, в паренхиме надпочечников, капсуле и периадреналовой жировой ткани с субэндотелиальной вакуолизацией и апоптотическим детритом без выраженных признаков воспаления, паренхиматозных инфарктов или тромбоза [46].

Описано несколько клинических случаев кровоизлияния в надпочечники как осложнения подтвержденной

инфекции COVID-19 [47]. В серии клинических случаев из 9 полных патологоанатомических исследований пациентов, умерших от подтвержденного COVID-19 в Великобритании в период с 1 марта по 30 апреля 2020 г., микроинфаркт надпочечников был обнаружен у 3 (33%) из них [48]. Другое исследование было проведено на 28 умерших пациентах с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Поражение надпочечников выявлено у 12 из 28 (42,9%) больных. Идентифицированы ишемический некроз, дегенерация липидов коры, кровоизлияние или неспецифический очаговый адrenaлит [49].

Эти ограниченные данные указывают на возможность COVID-19 поражать надпочечники. Недиагностированная первичная и вторичная недостаточность надпочечников может способствовать высоким показателям смертности среди этих больных.

ГОНАДЫ

Экспрессия ACE2 в семенниках — самая высокая среди всех тканей в организме человека, что и привело к возникновению теории о поражении мужской репродуктивной системы при SARS-CoV-2. Рецепторы ACE2 в высокой степени экспрессируются в семенниках и особенно в клетках семенных протоков, сперматогониях, клетках Лейдига и клетках Сертоли. Рецепторы ACE2 также были обнаружены в яичниках как репродуктивных женщин, так и женщин в постменопаузе. Данные о возможном воздействии SARS-CoV-2 на яичники в настоящее время отсутствуют, а точное влияние на женскую фертильность до сих пор остается неизвестным [50].

Ген ACE2 расположен на X-хромосоме, что объясняет большую экспрессию фермента ACE2 на клеточных мембранах у женщин, чем у мужчин. Тем не менее TMPRSS2 играет решающую роль в облегчении проникновения SARS-CoV-2 в клетку хозяина, поскольку фермент катализирует протеолиз спайкового белка SARS-CoV-2, обеспечивая последующее слияние вируса с мембраной клетки хозяина [51]. Тестостерон усиливает экспрессию TMPRSS2, предрасполагая мужчин к гораздо большему воздействию SARS-CoV-2 на ткани организма. Несмотря на гетерогенность, мужчины по сравнению с женщинами предрасположены к более тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 с худшим прогнозом [52].

Известно, что любое острое критическое заболевание может привести к подавлению гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, биохимически проявляющейся в виде низкого уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона [5]. Недавнее исследование мужчин с SARS-CoV-2 показало, что общий тестостерон (Т) в сыворотке крови был ниже (хотя и не статистически значимо), а уровень ЛГ в сыворотке крови был значительно выше по сравнению со 100 здоровыми мужчинами соответствующего возраста. Соотношение Т:ЛГ также было значительно ниже у пациентов с SARS-CoV-2 и связано с тяжестью заболевания [53]. Повышенный уровень ЛГ в сыворотке крови у мужчин с SARS-CoV-2 указывает на первичное повреждение клеток Лейдига. Ранее также отмечалось, что орхит может являться осложнением атипичной пневмонии [54].

В большинстве опубликованных исследований вирус SARS-CoV-2 не был обнаружен в сперме мужчин, пере-

болевших COVID-19 [55, 56]. Однако у большинства пациентов в яичках обнаруживались повреждения семенных пузырьков, уменьшение количества клеток Лейдига и легкое воспаление, что предполагает не только прямые, но и косвенные эффекты вируса, связанные с иммунными механизмами [57].

В когортном исследовании D. Li и соавт. с участием 38 человек результаты анализа спермы показали, что у 6 (15,8%) пациентов были положительные результаты на SARS-CoV-2, в том числе у 4 (26,7%) из 15 пациентов, которые находились на острой стадии инфекции, и у 2 из 23 пациентов (8,7%), которые выздоравливали [58]. Однако в исследовании L. Guo и соавт. все пациенты дали отрицательный результат на ПНК SARS-CoV-2 в образцах спермы [59]. Вышеперечисленные исследования ограничены небольшими размерами выборки и короткими периодами наблюдения.

Женщины с синдромом поликистозных яичников подвержены гиперандрогении. Учитывая, что андрогены увеличивают экспрессию TMPRSS2, эти пациентки могут подвергаться более тяжелому течению COVID-19. Это предположение подтвердило недавно опубликованное обсервационное ретроспективное исследование, где выявлен повышенный риск заражения инфекцией SARS-CoV-2 у женщин с синдромом поликистозных яичников: он был на 28% выше, чем у женщин без него [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние SARS-CoV-2 на эндокринную систему еще недостаточно изучено. Исследования показали, что вирус может поражать гонады, щитовидную железу, гипофиз, надпочечники и поджелудочную железу. Известны случаи манифестации эндокринной патологии после перенесенной инфекции SARS-CoV-2: нарушение углеводного обмена, дисфункция ЩЖ и случаи подострого тиреоидита, нарушение функции надпочечников, изменение сперматогенеза у мужчин. Учитывая очень короткую историю COVID-19, еще невозможно сделать окончательные обоснованные выводы о последствиях перенесенного заболевания на эндокринную систему, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для оценки воздействия COVID-19 на железы внутренней секреции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323».

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

Участие авторов. Климчук А.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Белоглазов В.А. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Яцков И.А. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Дворянычиков Я.В. — сбор и систематизация данных, 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

- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(4):433-440. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5>
- Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large «first generation» human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(4):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25693>
- Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
- Leow MK, Kwek DS, Ng AW, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x>
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020;6(31):2-5. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. 2020;68(2):251-252. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02325-1>
- Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic: an international perspective. *Pituitary*. 2020;23(4):327-337. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01059-7>
- Wei L, Sun S, Zhang J, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*. 2010;88(4):723-730. doi: <https://doi.org/10.1139/O10-022>
- Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS — implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses*. 2004;63(5):855-862. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.04.009>
- Martinez-Perez R, Kortz MW, Carroll BW, et al. Coronavirus Disease 2019 and Pituitary Apoplexy: A Single-Center Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2021;152:e678-687. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.004>
- Sheikh AB, Javed N, Sheikh AAE, et al. Diabetes Insipidus and Concomitant Myocarditis: A Late Sequelae of COVID-19 Infection. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan-Dec;9:2324709621999954. doi: <https://doi.org/10.1177/2324709621999954>
- Rajevac H, Bachan M, Khan Z. Diabetes insipidus as a symptom of COVID-19 infection: Case report. *Chest*. 2020;158(4):A2576. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.172>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020;161(9):A2576. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa108>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Wei L, Sun S, Xu CH, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):739-741. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7)
- Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>
- Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. The Association Between COVID-19 and Thyroxine Levels: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:779692. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779692>
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-387. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
- Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):1085-1090. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01436-w>
- Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. Subacute Thyroiditis After Sars-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):2367-2370. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
- Ruggeri RM, Campennì A, Siracusa M, et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2021;20(1):219-221. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w>
- Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):e3742-e3746. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa537>
- Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Chering BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):e237336. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>
- Murtas R, Andreano A, Gervasi F, et al. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto Immun Highlights*. 2020;11(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s13317-020-00141-1>
- Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803-815. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>
- Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(5):507-510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>
- Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021;62(5):265. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2020106>
- Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1527-1528. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01366-7>
- Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab*. 2020;2(10):1021-1024. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00281-8>
- Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab*. 2021;33(8):1565-1576.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrahi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164(8):108185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108185>
- Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-1415. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-1906. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
- Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>

41. Hayden MR. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of β -Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells*. 2020;9(11):2475. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9112475>
42. Basatemur E, Jones A, Peters M, Ramnarayan P. Paediatric critical care referrals of children with diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2021;106(4):e21. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320471>
43. Freire Santana M, Borba MGS, Baía-da-Silva DC, et al. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1604-1607. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0787>
44. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1751-1763. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4919-5>
45. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4849-4853. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0076>
46. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4)
47. Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):e237690. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237690>
48. Frankel M, Feldman I, Levine M, et al. Bilateral Adrenal Hemorrhage in Coronavirus Disease 2019 Patient: A Case Report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3745-3749. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa487>
49. Sharrack N, Baxter CT, Paddock M, Uchebue E. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(11):e239643. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239643>
50. Shen Q, Xiao X, Aierken A, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472-9477. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>
51. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):687-695. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
52. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>
53. Ma L, Xie W, Li D et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(1):456-462. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>
54. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006;74(2):410-416. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>
55. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive nasopharyngeal swab. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(12):1819-1822. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
56. Pan F, Xiao X, Guo J, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1135-1139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>
57. Yang M, Chen S, Huang B et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124-1129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
58. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
59. Guo L, Zhao S, Li W, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology*. 2021;9(1):42-47. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12848>
60. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(5):637-645. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1163>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Климчук Анастасия Васильевна**, к.м.н. [Anastasia V. Klimchuk, MD, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7 [address: 5/7 Lenin boulevard, 295051 Simferopol, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1577-7077>; eLibrary SPIN: 9731-0233; e-mail: anastasiya-klim@mail.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор [Vladimir A. Beloglazov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; Scopus Author ID: 7007129056; eLibrary SPIN: 7455-2188; e-mail: biloglazov@mail.ru

Яцков Игорь Анатольевич [Igor A. Yatskov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; Scopus Author ID: 57218873902; eLibrary SPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@yandex.ru

Дворянчиков Ярослав Владимирович [Yaroslav V. Dvoryanchikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климчук А.В., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Дворянчиков Я.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 206-212. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12853>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimchuk AV, Beloglazov VA, Yatskov IA, Dvoryanchikov YaV. Endocrine disorders in the background of COVID-19 and postcovid syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):206-212. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12853>



POSSIBLE WEIGHT REGAIN MANAGERMENTS AFTER BARIATRIC SURGERY

© Mona Kamali Ardekani¹, Vivienne A. Lacy², Sahar Eshghjoo³, Taha Anbara^{4*}

¹Medical Research Center, Tandis Hospital, Tehran, Iran

²Department of Biology, Texas Tech University, Lubbock, Texas, USA

³Department of Microbial Pathogenesis and Immunology, College of Medicine, Texas A&M University, Health Science Center, Bryan, Texas, USA

⁴Department of Surgery, Erfan Niayesh Hospital, Tehran, Iran

Obesity is an uprising trend across the world resulting in huge costs for healthcare systems and declines in the quality of life in patients. Bariatric surgery is one of the most effective approaches to weight loss. Although bariatric surgery can be considered as a minimally invasive approach it has a series of complications such as weight regain 1 to 4 years after surgery. Nonetheless, most patients achieve sufficient weight loss, but the other subjects with supervised strategies would be able to manage food intake and change problematic lifestyles to continue the weight loss process. In this review article, we aim to gather valuable interventions performed and reported by researchers to manage weight regain in bariatric patients. Weight regain is a multi-factorial condition owing to hormonal imbalances, nutritional deficiencies, physical inactivity, mental health disorders, problematic dietary behaviors, medical issues such as thyroid, adrenal, kidney, or heart problems, taking new medications, diabetes relapse, and pregnancy, as well as anatomic and surgical factors. Therefore, its remission needs interdisciplinary approaches.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Bariatric surgery; obesity; weight regain; preventive medicine.*

INTRODUCTION

Bariatric surgery is one of the final surgical methods which can achieve weight loss (WL), treat obesity-related comorbidities, and enhance the quality of life by improving cardiovascular disorders, metabolic status, and biochemical parameters [1], thereby decreasing the inflammatory markers and increasing hematological markers [2, 3]. Despite all the benefits of bariatric surgery, some individuals are not satisfied by their body sizes and weight, and some others experience weight regain (WR) in a long-term follow-up period. While WR has a series of undesirable medical and psychological consequences, which might occur following bariatric surgery to different extents at variable interval times, the causes for WR are multifactorial, including patient- and procedure-specific factors, and can vary from case to case.

We used three main databases in clinical research including Google Scholar, PubMed, and Web of Science to collect relevant data. Keywords for structural searches were divided into three vertices including 1) Bariatric surgery (RYGB, Laparoscopic sleeve surgery, robotic sleeve gastrectomy, weight loss surgery, obesity surgery, and bariatric surgery), 2) Management (weight regain management, preventive medicine, post-operative strategies, hormonal treatment, nutritional recommendation, dietary behavior, physical activity, pharmacotherapy), and 3) Weight loss (Insufficient weight loss, weight regain, weight gain, weight, higher BMI, overweight and obesity) from 2015 to 2022 research articles.

DEFINITIONS OF INSUFFICIENT WEIGHT LOSS AND WEIGHT REGAIN

Several studies described a range of definitions for WR following bariatric surgery. The lack of standard protocol for the management of WR, consensus statements, and guidelines

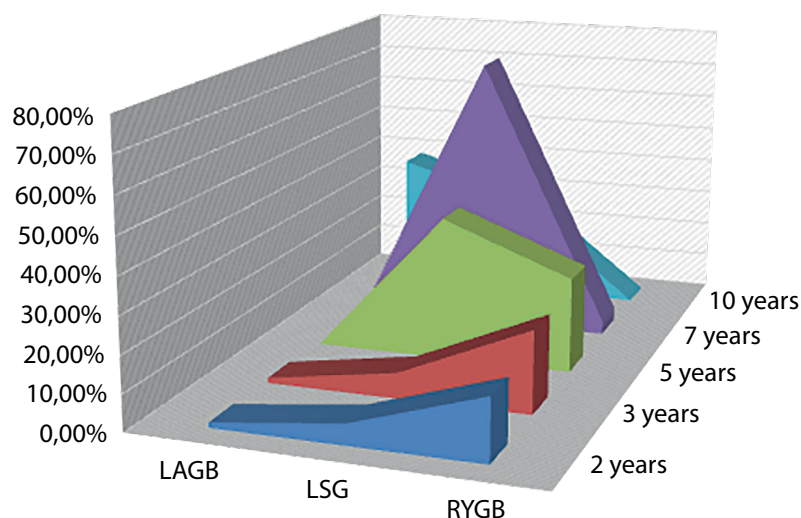
leads to poor reporting and understanding of the significance of WR after bariatric surgery. The most common definition is a 25% increase in excessive weight compared to the nadir weight after bariatric surgery. Furthermore, there are some other definitions for WR such as gaining more than 15% or 10 kg from nadir weight [4], gaining more than 10% WR of pre-surgery weight [5], and more than 5 BMI kg/m² points from nadir weight [6]. On the other hand, insufficient weight loss is defined as excess weight loss percentage (EWL%) of < 50% at 18 months after bariatric surgery. In addition, WR is defined as progressive regaining of weight that occurs after achievement of an initial successful weight loss (defined as EWL>50%) [7].

PREVALENCE OF WR AND INSUFFICIENT WEIGHT LOSS AFTER BARIATRIC PROCEDURES

Bariatric patients experience satisfactory weight loss even after 2 years of the procedure, but the tragedy begins when patients have no idea and why they go on weight. In a study for this purpose, WR rates ranged from 44–87% among 1406 Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) subjects 5 years after the surgery [5]. Another research reported that 5.7% of individuals who underwent sleeve gastrectomy (SG) experienced WR at 2 years [8], 39.5% at 5 years [9], and 76% over 2 to 6 years of follow-up periods [8]. There is a tremendous number of reports on WR after RYGB, including, 17.1% at 2 years [10], 22.5% at 3 years [5], 14.6%–26.8% at 5 years [5, 11], but this type of procedure seems to have a higher range of WR in patients compared to other types of bariatric surgery. Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB), on the other side, had a lesser range of WR in subjects, and just 1.4% of people who underwent LAGB reported WR in 3 to 7 years of the follow-up period [12]. Even in a long-term period, just 38% of subjects complained WR at 10 years after LAGB [13]. It can be concluded that around 40% of people who underwent bariatric

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.





	LAGB	LSG	RYGB
2 years	1,40%	6%	17,10%
3 years	1,40%	7%	22,50%
5 years		39,50%	26,00%
7 years	1,40%	76,00%	3,90%
10 years	38%	27,80%	

Figure 1. The prevalence of weight regain in different types of bariatric surgery between 2 and 10 years after the surgery based on various recently published reports (5,8–13,85). LAGB: Laparoscopic gastric band; LSG: Laparoscopic sleeve gastrectomy; and RYGB: Roux en Y gastric bypass. around 40% of individuals experienced weight regain following 5 years of bariatric surgery.

surgery experienced WR following 5 years of surgery. Figure 1 presents the prevalence of WR of patients with various types of bariatric surgery including LAGB, LSG, and RYGB between 2 and 10 years following bariatric surgery.

THE PRINCIPAL REASONS OF WR AFTER BARIATRIC SURGERY

Considering that, the causes of WR following bariatric surgery are multifactorial, they can be divided into two types including physiological and anatomical factors. The first

one is caused by hormonal parameters, the gut-brain axis, psychiatric conditions, eating disorders, and unstable life-styles such as dietary non-compliance and physical inactivity. Those factors are directly involved in loss of control and increase in the food intake. Figure 2 presents more sub-themes involved in WR after bariatric surgery. Anatomical causes consist of an enlargement of the gastric pouch or gastrogastric fistula (GG fistula; an axis from the gastric pouch to the gastric remnant, which is a rare but important complication of RYGB), anatomic surgical failure, and gastro-intestinal anatomy [14]. Considering these crucial etiologies

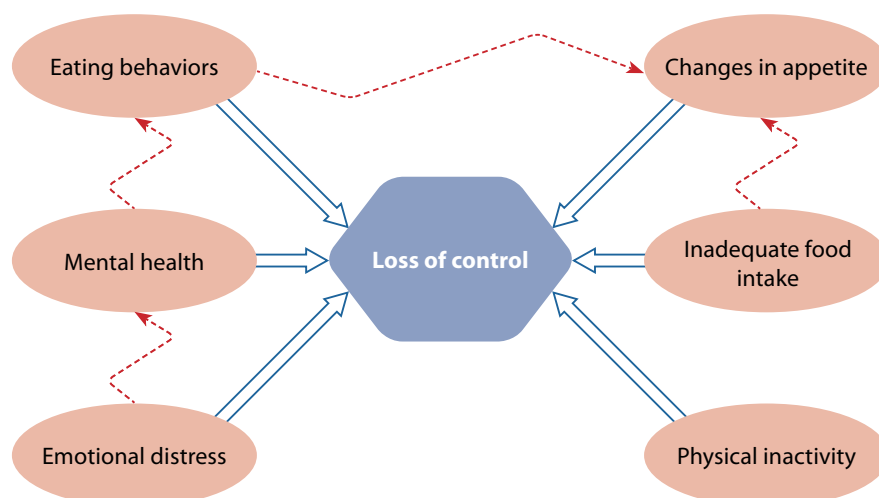


Figure 2. Schematic map of correlations between factors involved in loss of control in bariatric surgery patients in long-term follow-up period.

is a principal step to establishing a proper protocol for the management of WR following bariatric surgery. Figure 3 demonstrates a brief map of the multidisciplinary approaches involved in WR management.

Hormonal imbalance

Bariatric patients experience a series of improvements in hormonal and other health parameters following procedure which results in weight reduction and risen quality of life. For instance, Peptide YY, which is released by the L-cells of the gastrointestinal tract to suppress appetite after meals, is dropped down in individuals who experience WR [15]. Increased ghrelin is another hormonal imbalance that can be

seen in this population after bariatric surgery [16, 17]. In addition, a reactive reduction in glucose levels of blood, which is dependent on altered GI hormones and insulin secretion, is a key point to skyrocket the transition of micronutrients into the jejunum leading to WR in bariatric patients [18]. The fasting insulin is another parameter that might be associated with WR after bariatric surgery [19]. It occurs when lower blood sugar levels caused by significant insulin secretion after food intake may restore appetite and lead to grazing or snacking which results in WR in subjects [20].

Leptin which is released by fat cells is responsible for the reduction in appetite. Although bariatric surgery has a positive impact on leptin regulation, patients with WR demonstrated

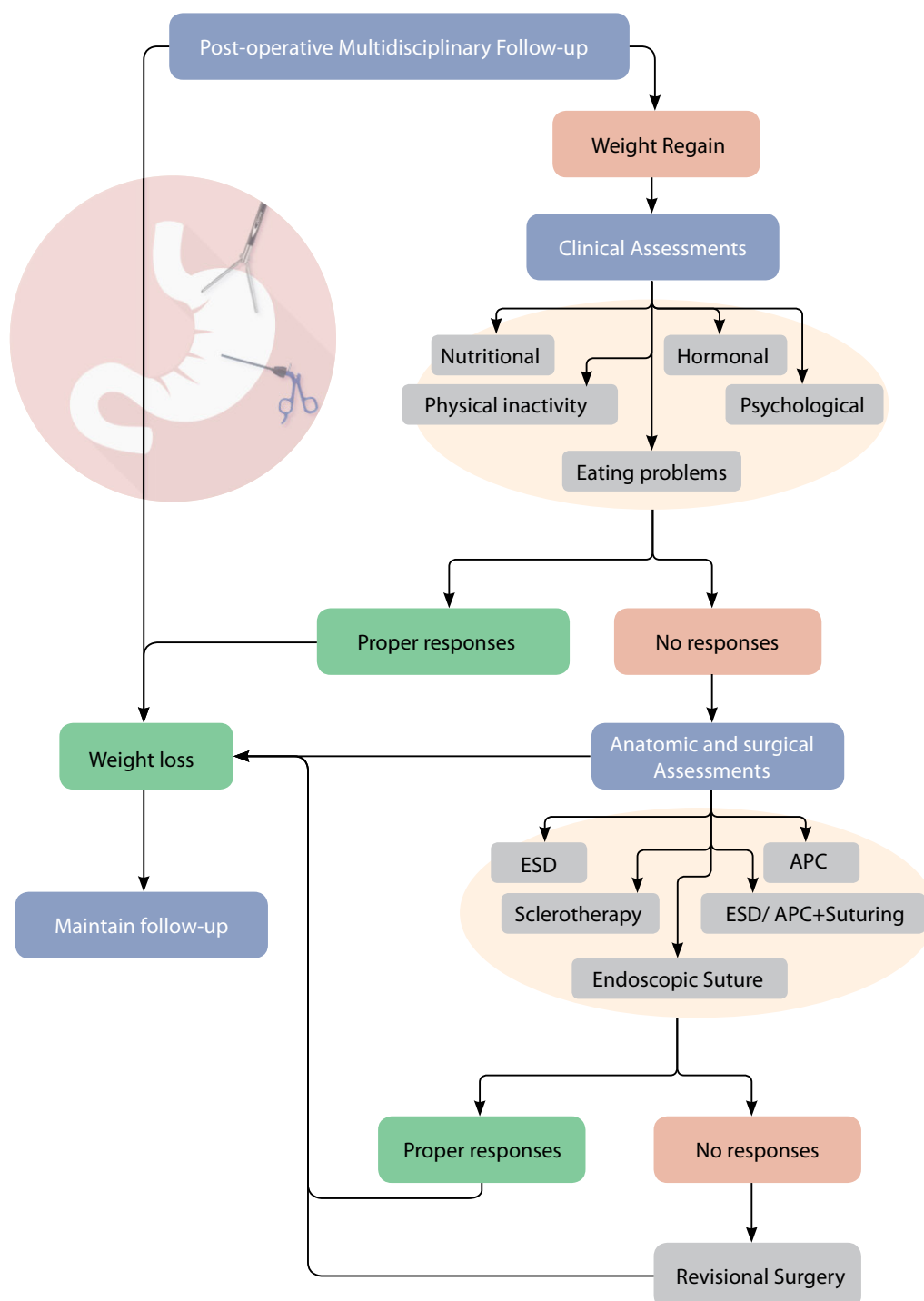


Figure 3. Algorithm of post-operative weight management with multiple approaches. APC: argon plasma coagulation; ESD: endoscopic submucosal dissection.

increased levels of leptin [17, 21, 22]. Eventually, decreased serotonin levels can be seen postoperatively in patients with WR [17]. While, hormonal analysis in bariatric subjects with weight loss illustrated opposite results in which dropped ghrelin, increased Peptide YY, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), leptin, cholecystokinin, pancreatic polypeptide, and uroguanylin (It regulates electrolyte and water transport in intestinal and renal epithelia) and blood sugar levels were reported in previously published studies [1].

To suppress ghrelin secretion, which is known as the hunger hormone, obesity experts can encourage patients to avoid sweetened drinks including fruit drinks, sports (energy) drinks, sweetened waters, regular soda (not sugar-free ones), coffee and tea beverages with added sugars and high-fructose corn syrup, which can impair ghrelin response after food-intake to receive the strong signal to stop eating in the hypothalamus [23, 24].

When it comes to insulin, patients must have a low-carbohydrate diet [25], fill up on protein, omega-3 fats diet found in fatty fish and avoid or minimize the amounts of fructose and sucrose which promote insulin resistance and increase insulin levels [24, 26]. Furthermore, people suffering from insulin resistance demonstrate lower amounts of magnesium and in this case, magnesium supplements [27, 28] and green tea [29, 30] can improve insulin sensitivity.

Leptin and cholecystokinin play a major role in regulating appetite and preventing overeating. On the other hand, chronically enhanced insulin levels and inflammation in the hypothalamus are mainly responsible for leptin resistance. To improve insulin sensitivity and increase cholecystokinin, subjects with WR must limit inflammatory foods such as unsaturated fats, junk foods, refined carbohydrates, fried foods, sugar-sweetened beverages, processed meats, and sugary drinks and on the other side, healthy fat [31], anti-inflammatory foods such as berries, fatty fish, broccoli, avocados, green tea, mushrooms grapes, turmeric, extra virgin olive oil, dark chocolate and cocoa, tomatoes, cherries, peppers which are full of vitamin C and antioxidants can be efficient ingredients for the improvement of leptin levels [32]. In addition, moderate exercise, sufficient sleep at night, and taking the alpha-lipoic acid supplement and fish oil are other suggestions for the reduction in appetite and improving leptin sensitivity [33].

Lower serotonin levels can be seen in people with WR after bariatric surgery [17] which is required to be addressed by obesity medicine experts in long-time follow-up visits. Some dietary supplements namely pure tryptophan supplements [34], S-adenosyl-L-methionine (must not take with any other supplements or serotonin stimulating medications) [35], 5-Hydroxy-L-tryptophan content [36], St. John's wort (not recommended for long-term use) [37], and probiotics [38] can be prescribed to operate the serotonin production and release by declining cortisol and enhancing tryptophan levels [39]. There are also some other ideas for raising serotonin and reducing cortisol in patients with WR including a series of snacks such as salmon with brown rice, whole-wheat bread with turkey or cheese, plums or pineapple with a cracker, oatmeal with 30g of nuts, pretzel sticks with peanut butter and 200 ml of milk [40, 41], as well as aerobic exercises such as bicycling, brisk walking, and swimming, practicing meditation, spending 15 to 30 minutes in the sunshine each day [39, 42].

Peptide YY plays a major role in lowering food intake and the risk of obesity, and as has been mentioned previous-

ly, people with WR illustrated a reduction in this hormone in a long-term period after bariatric surgery [15]. In order for peptide YY to be risen and reduce neuropeptide Y in this population, experts suggest ingestion of fibers [43], protein-rich diets from animal or plant sources [44], soluble probiotics [45], and as well as low carbohydrate diets [46, 47].

Furthermore, subjects who had high-protein foods such as fish, whey protein, and yogurt, anti-inflammation diet, leafy green meals including spinach and kale and took probiotics under supervision of physician lost more weight than the control group and had higher GLP-1 levels compared to the rest of patients [48, 49].

Considering the environmental influences on estrogen levels in women, most researchers suggest nutrition and lifestyle strategies to manage estrogen levels and reduce insulin resistance. Eating plenty of fiber-rich diets, flax seeds, cruciferous vegetables such as arugula, bok choy, broccoli, brussels sprouts, and cabbage can be helpful to reach a normal balance of estrogen in women [50, 51].

NUTRITIONAL PROBLEMS

Although the anatomic and physiological improvements result in a smaller gastric capacity, diminished hunger, and increased satiety which reduce calorie intake following bariatric surgery, caloric intake slightly enhances over time which contributes to postoperative WR. Moreover, consumption of high-calorie meals and beverages contributes to the higher caloric intake resulting in WR. Strong connections between the prevalence of WR and consumption of large amounts of food lately, eating large quantities of high-fat dishes, and eating out have been reported by researchers [52]. In another survey, equally, 23% of RYGB patients illustrated dietary non-adherence and a continuation of pre-surgical eating patterns, leading to suboptimal weight loss and WR [53]. These studies presented the importance of caloric intake and diet quality as leading factors for WR following bariatric surgery, and also concluded the importance of food indiscretion, measuring and documenting the diet quality among bariatric patients [54] which alongside WR, patients may have some other challenging conditions in various organs owing to malnutrition in some specific ingredients such as protein malnutrition or iron deficiency (Figure 4), demonstrating the necessity of physical assessments in patients with WR after bariatric surgery. For instance, a survey on 100 patients revealed that poor dietary habits including consumption of excessive calories, snacks, sweets, oils, and fatty foods were statistically higher in patients with WR [55]. This highlights the importance of appropriate nutritional counseling and nutritional follow-up for long-term weight maintenance [55]. In line with this claim, studies showed that among RYGB patients 60% of WR subjects never maintained follow-up with appropriate nutritional consultants after the operation which might be associated with WR [56]. Based on studies, the optimal diet is high protein meals (1.0 to 1.5 g/kg per day), low glycemic index, low-fat contents, and high fiber foods including poultry, fish, lean, meats, eggs, low-fat dairy. Legumes, fruits, vegetables, and whole grains. At least 5 servings of fruits and vegetables per day are highly recommended. Bariatric patients must avoid sugars and refined carbohydrates to prevent hypoglycemia that results in dumping syndrome, one of the crucial risk factors of WR.

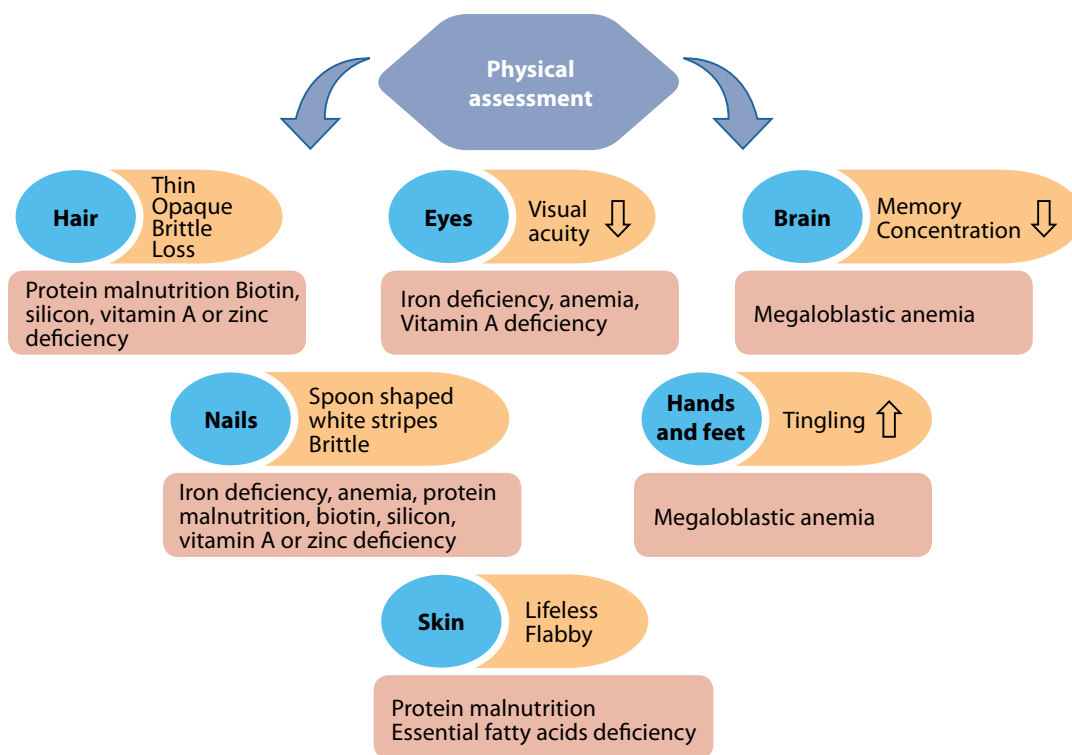


Figure 4. Organ complications after bariatric surgery caused by nutritional challenges in patients with weight regain.

PHYSICAL INACTIVITY

Physical activity is one of the most important factors that can prevent WR in patients after bariatric surgery. Only 10–24% of bariatric surgery patients met the guidelines regarding minimal physical activity for health promotion [57]. A meta-analysis of 14 studies and a literature review of 19 studies concluded that post-operative physical activity was significantly associated with greater weight loss among bariatric patients [58]. In another survey on 100 patients with obesity following RYGB, among those who had supervised exercise the rate of WR was less compared to those who had sedentary behaviors [55]. Nevertheless, there are several barriers to having daily exercise among those individuals such as feeling self-conscious lack of proximity to a gym/park, or health concerns, which should be identified and addressed by professional experts during follow-up visits [58]. Such findings highlight the importance of measuring and documenting physical activity levels after bariatric surgery [35].

Therefore, physical inactivity, which is defined as ‘any waking habit performed while in a sitting or reclining posture that needs very low energy expenditure’, represents a risk factor for WR. Lack of adequate exercise during the post-bariatric period is strongly correlated with an enhanced risk of obesity and its sequelae [58]. Some other researchers believe that bariatric candidates with higher BMIs are at high risk for sedentary behaviors [59]. In this report, they revealed that about 30% of those candidates’ sedentary time was spent watching television, presenting that this is a crucial cause of physical inactivity and must be taken into account for patient counseling [59]. Enormous studies are suggesting that 80 min of (it includes 20 min for warm-up and cool-down) supervised strength training, aerobic and stretching exercise, and endurance activities for 3 weeks can be particularly effective at reducing visceral adipose tissue (VAT) [60], a fat accumulation area that is strongly linked

to T2D and hepatic insulin resistance. On the other side, 120 min of supervised aerobic exercise for 6 to 10 months and starting 1 to 3 months after surgery can strongly prevent WR in a long-term period following bariatric surgery [61–63].

MENTAL HEALTH AND PSYCHOLOGICAL STATUS

Psychological status before surgery is associated with weight loss following bariatric surgery, which represents pre-operative psychological evaluation for the candidates. Psychological factors would play an intervening role in weight loss by undermining motivation, problematic dietary behavior, inadequate exercise, and other unhealthy behaviors crucial for successful weight loss [64]. Based on a study on 60 adults RYGB or LAGB subjects, around 73% had single or multiple psychiatric diagnoses, and 47.5% did not achieve their target weight, and 29.5% regained weight after 1 year [64]. In addition, individuals with more than 2 psychiatric conditions were 6 times more at risk of either stopping weight loss or regaining weight compared to those with no or single psychiatric diagnosis [64]. There are various reports, suggesting the correlation between postoperative depressive disorders and poorer weight loss [65, 66]; however, the directionality of the relationship and rationale mechanisms remain unclear [66]. The models predicting depressive symptoms, anxiety symptoms, and physical health-related quality of life were not significant in bariatric patients. Frequent psychological screenings for depression, anxiety, and other neurological disorders might be required in long-term follow-up visits. On the other side, psychotropic and anti-depressant medications are involved in WR, while several studies revealed that anti-depressant medications have negative [67] or no [68, 69] impacts on weight loss in bariatric surgery patients. Therefore, strong communication between obesity medicine experts and mental health physicians is a necessary step to manage weight loss to choose the least weight-promoting or weight-neutral agents.

UNHEALTHY DIETARY BEHAVIORS

Dietary behaviors which play a major role in WR must be evaluated after bariatric surgery in patients. Most of the people suffering from weight plateau complain about grazing, but they may have other dietary behaviors rather than bulimia nervosa or grazing. The most principal dietary problems can be divided into 13 groups including erratic eating, meal skipping or inappropriate portions, unhealthy ingredients selections, alcohol use, insufficient protein, and fiber intake, drinking fluids with meals, grazing, binge eating, night eating syndrome, post-surgical eating avoidance disorder, soft-food syndrome, and eating disorders such as bulimia nervosa and anorexia nervosa [70]. For instance, alcohol use disorder leads to binge eating and finally results in high-calorie intake

in subjects after bariatric surgery. When patients are diagnosed with problematic eating behaviors, obesity medicine experts would determine the exact type of dietary behavior then all those mentioned interventions can be considered to solve the problem. There are some efficient intervention approaches following bariatric surgery for dietary behaviors involved in WR that can be found in Table 1 [70].

MEDICAL ISSUES AND PHARMACOTHERAPY

In some patients, WR occurred due to some medical issues such as thyroid, adrenal, kidney, or heart problems, taking new medications, diabetes relapse, and pregnancy which can be addressed by proper strategies to prevent WR or reduce its progression.

Table 2. Weight regain management in patients after bariatric surgery.

Involved factors	Clinical reasons/ Unhealthy Habits		Possible treatments	Sources
Hormonal changes	↓ Peptide YY		Protein/fiber-rich diets, soluble probiotics, and low carbohydrate diets	[43–47]
	↑ Neuropeptide Y			
	↑ Ghrelin		Avoid sweetened drinks	[23, 24]
	↑ Insulin		Fill up on protein, low-carbohydrate diet, avoid or minimize the amounts of fructose and sucrose	[24–26]
	↓ Blood sugar levels			
	Insulin resistance		Magnesium supplements, and green tea	[27–30]
	↓ Leptin		Limit inflammatory foods such as unsaturated fats, junk foods, refined carbohydrates, fried foods, sugar-sweetened beverages, processed meats, and sugary drinks	[32]
	↓ Cholecystokinin			
	↓ GLP-1		High-protein foods, anti-inflammation diet, leafy green meals, and probiotics	[48, 49]
	↓ Serotonin	↑ Cortisol	Tryptophan supplements, S-adenosyl-L-methionine, 5-Hydroxy-L-tryptophan content, St. John’s wort, and probiotics, as well as aerobic exercises.	[34–37, 39, 42]
↓ Tryptophan				
Nutritional challenges	Poor dietary habits	Excessive calories	Appropriate nutritional counseling and physical/hormonal assessment follow-ups. 5 servings of fruits and vegetables per day	[55, 56]
		Snacks		
		Sweets		
		Oils		
		Fatty foods		
Physical inactivity	Sedentary behaviors and lack of adequate exercise during the post-bariatric period		80 minutes supervised strength training, aerobic and stretching exercise, and endurance activities for 3 weeks	[60]
Mental health	Undermining motivation, problematic, inadequate exercise, and other unhealthy behaviors		Frequent psychological screenings, avoid anti-depressant medications	[67]
Dietary behavior	Unhealthy ingredients selections, alcohol use, insufficient protein, and fiber intake, grazing, binge eating, night eating syndrome, and post-surgical eating avoidance disorder,		Obesity medicine experts should determine the type of dietary behavior (Those intervention approaches were presented in table 1)	[70]
Anatomical factors	GG fistula formation, distention of the gastric pouch and dilation of the gastrojejunal stoma		Repair of a GG fistula, single anastomosis duodenoileal and other endoscopic revisional surgeries	[76, 77]

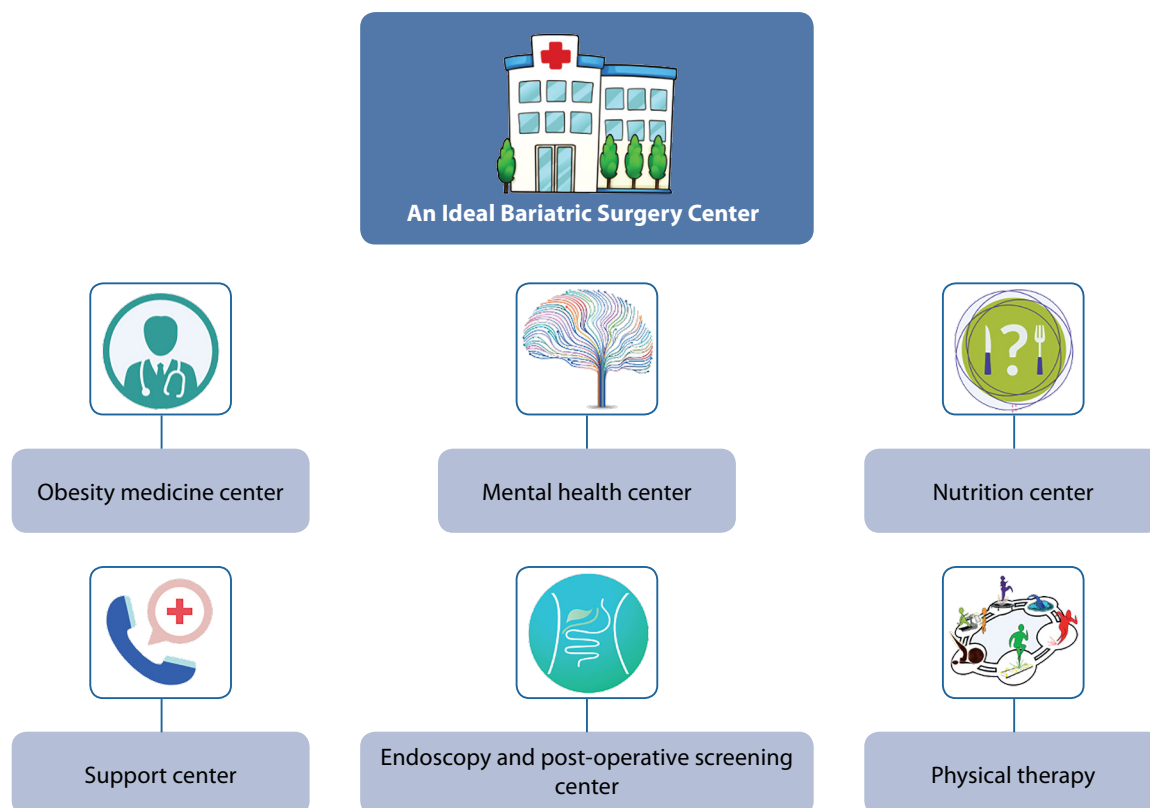


Figure 5. A brief look into an ideal bariatric surgery center with all required multidisciplinary assessments for management of weight regain after surgery.

Pharmacotherapy can significantly delay the progression of rapid WR as well as decline its occurrence. Nevertheless, pharmacotherapy approaches remain limited in scope for bariatric subjects due to a lack of formal guidelines and recommendations on anti-obesity medication use after bariatric surgery. Moreover, it needs obesity medicine specialists in bariatric surgery centers to support patients, which poses limitations on anti-obesity medication use. Figure 5 illustrates the features of an ideal bariatric surgery center with multidisciplinary wards for clinical and surgical assessments of patients with WR. On the other side, the lack of familiarity of bariatric surgeons with these medications and the rapid evolution of this medical field is another crucial obstacle in the way of pharmacotherapy approaches [71].

ANATOMIC AND SURGICAL FACTORS

When it comes to anatomical factors involved in WR, a GG fistula formation occurs between the gastric pouch and the excluded stomach and its incidence rate is 1% among RYGB patients, causing weight plateau and recurrence of T2D [72]. Other potential anatomical factors contributing to WR after RYGB are distention of the gastric pouch and dilation of the gastrojejunal stoma which may develop over time [73]. An upper GI should be considered for WR after vertical sleeve gastrectomy as well, mainly because the dilation of the sleeve has been strongly connected to WR in subjects after bariatric surgery [74].

Sclerotherapy is another surgical approach in patients with WR after RYGB which is injection of sodium morrhuate around the gastrojejunal anastomosis using an endoscopic needle to reduce its aperture and tissue

compliance [75]. The repair of a GG fistula, when identified on upper GI or endoscopy, is one of the most widely accepted surgical interventions for WR prevention among surgeons [76]. In addition, an enlarged gastric pouch and dilated stoma are potential anatomical issues that might be considered endoscopically or laparoscopically after bariatric surgery, with good short-term weight loss outcomes but variable long-term results. The growing problem of WR after bariatric surgery has prompted the evaluation of different revisional surgeries that could be addressed even when there are no anatomic abnormalities identified in the primary procedure. Procedures such as endoscopic revisions that reduce gastric pouch size and diameter of the gastrojejunal anastomosis, the conversion of vertical sleeve gastrectomy to a gastric bypass, single anastomosis duodenoileal (SADI) bypass, and distalization of the jejunojejunostomy for a gastric bypass, are employed to increase or add a malabsorptive component to the original procedure [76, 77]. When considering a revision for WR after vertical sleeve gastrectomy, patients who also have acid reflux disease are good candidates for gastric bypass; but the SADI procedure provides superior weight loss to the conversion to gastric bypass for those who would be converted for WR alone [78]. In this procedure, the duodenum is divided 3 cm distal to the pylorus; the small bowel is measured backward from the ileocecal valve to a length of 150 to 300 cm, where it is linked to the duodenum. Because the surgical complications and malnutrition rates of this approach are like conversion to gastric bypass, the SADI may become the procedure of choice to treat inadequate weight loss among patients following vertical sleeve gastrectomy.

Table 1. Problematic eating behaviors associated with weight regain and intervention approaches following bariatric surgery [70]

Eating Behavior	Problem	Intervention
Erratic eating	Inconsistent/unplanned eating schedule	Preplan approximate timing and appropriate spacing of meals throughout the day based on daily schedule
Meal skipping	Not eating for an extended time period leading to subsequent hunger and overeating	Plan meals ahead of time; create a shopping list to ensure selected food and appropriate amounts are available to prepare these meals
Unhealthy food and beverage selections	Frequent intake of high-calorie/processed meals and snacks including fast food/take-out, fried food, concentrated sweets, and refined carbohydrates; calorie-rich beverages such as soda and juices	Education on balanced meal preparation containing protein and fiber-rich sources to help optimize satiety; encourage cooking classes and/or online cooking resources
Nibbling/Grazing	Continuous/repetitive and unplanned eating of modest portions of food throughout the day; often associated with previous binge-eating behaviors; leads to excessive cumulative energy intake	Avoidance of skipping meals; appropriate meal portion sizes (1/2–1 cup). Identify triggers including stress, boredom, and emotional factors or engaging in other activities such as watching television
Night eating	Consuming more calories before sleep favors positive energy balance and weight gain	Schedule time for meals during the day; self-monitor using food journal
Inappropriate portions	Portion sizes beyond the feeling of fullness resulting in discomfort	Weigh and measure foods, use smaller plates and utensils, and limit volume to 1 cup of food per meal
Alcohol use	Excess nonnutritive calories; promotes increased hunger, food cravings, and compromises judgment regarding proper food selection	Avoid or limit alcohol consumption; consider referral to the treatment program if unable to control behavior
Insufficient protein and fiber intake	Protein and fiber promote optimal satiation; protein-rich foods optimize muscle integrity and energy metabolism	Education on quality sources of protein and fiber; assist with meal planning to achieve appropriate intake
Drinking fluids with meals	Potential enlargement of the gastric pouch and outlet with repeated behavior; leads to rapid emptying of the stomach	Delay fluid intake at least 30 minutes after consuming solid food

OTHER PREDICTOR FACTORS OF WEIGHT REGAIN IN BARIATRIC SURGERY PATIENTS

Detection of the preoperative predictors of WR post-bariatric surgery can facilitate identifying the candidates at risk for WR. The obesity specialists can then offer such patients appropriate resources and counseling. About age and gender, reports seem to be controversial. Some small studies have been done in this matter and claimed that older age is a potential preoperative predictor of WR [79]. While in another study, younger subjects were more likely to have WR after RYGB [10]. However, there are not enough shreds of evidence on SG patients but in our previous research, excessive BMI loss among older ages was significantly lower than younger groups [80]. Mental health, duration since surgery, preoperative BMI, and comorbidities such as T2D, hypertension, and low LDL are major factors involved in WR which mentioned their mechanisms and management approaches in previous sections. As far as psychological factor is concern, 27.1% of the variance of the WR is due to “locus of control,” “present fatalist,” and “positive past” [81]. In another study, analysis revealed that, initial age, waist circumference, type 2 diabe-

tes, and total weight loss at primary months were associated with either 1-year or 3-year weight loss. Furthermore, total weight loss at 3 months was a predictor for 3-year WR after SG [82]. Some other lifestyle factors such as life satisfaction, conscientiousness, positive affect, and regular exercise were positively associated with weight loss 12 to 15 years after bariatric surgery [83]. Considering those possible strategies (Summary of possible interventions are presented in table 2) with clear vision in predictor factors of WR may help obesity medicine experts to be able to support patients efficiently, since Smith *et al.*, believe that the six months post-operative period may be a crucial window for implementing interventions to align WR [84].

CONCLUSION

After bariatric surgery, the threat against WR will not completely be eliminated. The follow-up team should extensively have clinical assessments on patients to make sure that the predictor factors of WR are in control. For those patients who experience WR, the above-mentioned interventions should be considered.

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. MKA and SE wrote the draft and performed the analysis and TA designed the study and supervised the results in all

stages. All 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.

Acknowledgment. We appreciate all who helped us to exert this study, especially Mr. Hamidreza Goudarzi for his great support for data collection.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kheirvari M, Dadkhah Nikroo N, Jaafarinejad H, et al. The advantages and disadvantages of sleeve gastrectomy; clinical laboratory to bedside review. *Heliyon*. 2020;6(2):e03496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03496>
- Rao SR. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012;61(8):789-807. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0473-3>
- Tabasi M, Ashrafi F, Khezerloo JK, et al. Changes in Gut Microbiota and Hormones After Bariatric Surgery: a Bench-to-Bedside Review. *Obes Surg*. 2019;29(5):1663-1674. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03779-7>
- Roth AE, Thornley CJ, Blackstone RP. Outcomes in Bariatric and Metabolic Surgery: an Updated 5-Year Review. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):380-389. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00389-8>
- King WC, Hinerman AS, Belle SH, et al. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA*. 2018;320(15):1560. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14433>
- Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. Can Diabetes Be Surgically Cured? Long-Term Metabolic Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg*. 2013;258(4):628-637. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5034b>
- 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>
- 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>
- 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 Percutan Tech*. 2012;22(6):479-486. doi: <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e318262dc29>
- Shantavasinkul PC, Omotosho P, Corsino L, et al. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(9):1640-1645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.028>
- Baig SJ, Priya P, Mahawar KK, Shah S. 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>
- Courcoulas AP, King WC, Belle SH, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg*. 2018;153(5):427. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5025>
- Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-2693. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>
- Ra D, Zeina AR, Sakran N. A Rare Case of Gastrocolic Fistula Secondary to Marginal Ulcer Following Mini Gastric Bypass. *Int J Case Rep Clin Image*. 2021;3(2):150.
- Ashrafi H, le Roux CW. Metabolic surgery and gut hormones – A review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol Behav*. 2009;97(5):620-631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.012>
- Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity*. 2013;21(6):1093-1103. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20364>
- Demerdash HM, Sabry AA, Arida EA. Role of serotonin hormone in weight regain after sleeve gastrectomy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(1-2):68-73. doi: <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1413714>
- Abrahamsson N, Börjesson JL, Sundbom M, et al. Gastric Bypass Reduces Symptoms and Hormonal Responses in Hypoglycemia. *Diabetes*. 2016;65(9):2667-2675. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0341>
- Alvarez V, Carrasco F, Cuevas A, et al. Mechanisms of long-term weight regain in patients undergoing sleeve gastrectomy. *Nutrition*. 2016;32(3):303-308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.023>
- Maleckas A, Gudaitytė R, Petereit R, et al. Weight regain after gastric bypass: etiology and treatment options. *Gland Surg*. 2016;5(6):617-624. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2016.12.02>
- Knuth ND, Johannsen DL, Tamboli RA, et al. Metabolic adaptation following massive weight loss is related to the degree of energy imbalance and changes in circulating leptin. *Obesity*. 2014;22(12):2563-2569. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20900>
- Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Wróblewski T, et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(2):181-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.025>
- Ma X, Lin L, Yue J, et al. Ghrelin receptor regulates HFCS-induced adipose inflammation and insulin resistance. *Nutr Diabetes*. 2013;3(12):e99-e99. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2013.41>
- Yu Z, Lowndes J, Rippe J. High-fructose corn syrup and sucrose have equivalent effects on energy-regulating hormones at normal human consumption levels. *Nutr Res*. 2013;33(12):1043-1052. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.020>
- Gower BA, Goss AM. A Lower-Carbohydrate, Higher-Fat Diet Reduces Abdominal and Intermuscular Fat and Increases Insulin Sensitivity in Adults at Risk of Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2015;145(1):177S-183S. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.114.195065>
- Stanhope KL, Havel PJ. Fructose Consumption: Considerations for Future Research on Its Effects on Adipose Distribution, Lipid Metabolism, and Insulin Sensitivity in Humans. *J Nutr*. 2009;139(6):1236S-1241S. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.109.106641>
- Mooren FC, Krüger K, Völker K, et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(3):281-284. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01332.x>
- Wang J, Persuitt G, Olendzki B, et al. Dietary Magnesium Intake Improves Insulin Resistance among Non-Diabetic Individuals with Metabolic Syndrome Participating in a Dietary Trial. *Nutrients*. 2013;5(10):3910-3919. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5103910>
- Liu C-Y, Huang C-J, Huang L-H, et al. Effects of Green Tea Extract on Insulin Resistance and Glucagon-Like Peptide 1 in Patients with Type 2 Diabetes and Lipid Abnormalities: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Trial. *PLoS One*. 2014;9(3):e91163. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091163>
- Liu K, Zhou R, Wang B, et al. Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):340-348. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.052746>
- McLaughlin JT, Lomax RB, Hall L, et al. Fatty acids stimulate cholecystokinin secretion via an acyl chain length-specific, Ca²⁺-dependent mechanism in the enteroendocrine cell line STC-1. *J Physiol*. 1998;513(1):11-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.011by.x>
- Ellulu MS, Khaza'ai H, Patimah I, et al. Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Food Nutr Res*. 2016;60(1):29268. doi: <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.29268>

33. Huerta AE, Navas-Carretero S, Prieto-Hontoria PL, et al. Effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. *Obesity*. 2015;23(2):313-321. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20966>
34. Tomioka H, Masuda J, Takada A, Iwanami A. Differences of Plasma Levels of Tryptophan, Serotonin, 5-Hydroxyindole Acetic Acid, and Kynurenine between Healthy People and Patients of Major Monopolar Depression at Various Age and Gender. *Food Nutr Sci*. 2020;11(06):431-441. doi: <https://doi.org/10.4236/fns.2020.116031>
35. Taylor Levine M, Gao J, Satyanarayanan SK, et al. S-adenosyl-L-methionine (S-AMe), cannabidiol (CBD), and kratom in psychiatric disorders: Clinical and mechanistic considerations. *Brain Behav Immun*. 2020;85:152-161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.013>
36. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):181. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010181>
37. González M, Rodríguez J, Rocha C, et al. Metabolic Correction and Depression: Effect of a Supplement Combination. *Ciencias de la Conducta*. 2020;35(1):19-36.
38. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
39. Sudsuang R, Chentanez V, Veluvan K. Effect of buddhist meditation on serum cortisol and total protein levels, blood pressure, pulse rate, lung volume and reaction time. *Physiol Behav*. 1991;50(3):543-548. doi: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90543-W](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90543-W)
40. Dalkner N, Platzer M, Bengesser SA, et al. The role of tryptophan metabolism and food craving in the relationship between obesity and bipolar disorder. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1744-1751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.024>
41. Singh K. Nutrient and Stress Management. *J Nutr Food Sci*. 2016;6(4):528. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9600.1000528>
42. Sansone RA, Sansone LA. Sunshine, serotonin, and skin: a partial explanation for seasonal patterns in psychopathology? *Innov Clin Neurosci*. 2013;10(7-8):20-24.
43. Daud NM, Ismail NA, Thomas EL, et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. *Obesity*. 2014;22(6):1430-1438. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20754>
44. Horner K, Hopkins M, Finlayson G, et al. Biomarkers of appetite: is there a potential role for metabolomics? *Nutr Res Rev*. 2020;33(2):271-286. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422420000062>
45. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:195-219. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_9
46. Kalam F, Gabel K, Cienfuegos S, et al. Changes in Body Weight in Relation to Appetite During 6 Months of Alternate Day Fasting with a Low Carbohydrate Diet. *Curr Dev Nutr*. 2020;4(S2):1646-1646. doi: https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa063_044
47. Deemer SE, Plaisance EP, Martins C. Impact of ketosis on appetite regulation—a review. *Nutr Res*. 2020;77:1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.02.010>
48. Hira T, Pinyo J, Hara H. What Is GLP-1 Really Doing in Obesity? *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(2):71-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.003>
49. Jones S, Luo S, Dorton HM, et al. Obesity and Dietary Added Sugar Interact to Affect Postprandial GLP-1 and Its Relationship to Striatal Responses to Food Cues and Feeding Behavior. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:197. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.638504>
50. Chopra S, Sharma KA, Ranjan P, et al. Weight management module for perimenopausal women: A practical guide for gynecologists. *J Midlife Health*. 2019;10(4):165. doi: https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_155_19
51. Geiker NRW, Astrup A, Hjorth MF, et al. Does stress influence sleep patterns, food intake, weight gain, abdominal obesity and weight loss interventions and vice versa? *Obes Rev*. 2018;19(1):81-97. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12603>
52. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, et al. Preventing Weight Regain After Bariatric Surgery: An Overview of Lifestyle and Psychosocial Modulators. *Am J Lifestyle Med*. 2010;4(2):113-120. doi: <https://doi.org/10.1177/1559827609351227>
53. Rusch MD, Andris D. Maladaptive Eating Patterns After Weight-Loss Surgery. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(1):41-49. doi: <https://doi.org/10.1177/011542650702200141>
54. El Ansari W, El-Ansari K. Missing Something? Comparisons of Effectiveness and Outcomes of Bariatric Surgery Procedures and Their Preferred Reporting: Refining the Evidence Base. *Obes Surg*. 2020;30(8):3167-3177. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04659-1>
55. Freire RH, Borges MC, Alvarez-Leite JI, Correia MITD. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2012;28(1):53-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.01.011>
56. Magro DO, Geloneze B, Delfini R, et al. Long-term Weight Regain after Gastric Bypass: A 5-year Prospective Study. *Obes Surg*. 2008;18(6):648-651. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9265-1>
57. Rosenberger PH, Henderson KE, White MA, et al. Physical Activity in Gastric Bypass Patients: Associations with Weight Loss and Psychosocial Functioning at 12-Month Follow-Up. *Obes Surg*. 2011;21(10):1564-1569. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0283-z>
58. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, et al. Exercise Following Bariatric Surgery: Systematic Review. *Obes Surg*. 2010;20(5):657-665. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0096-0>
59. Bond DS, Thomas JG, Unick JL, et al. Self-reported and objectively measured sedentary behavior in bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(1):123-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.09.008>
60. Goedecke JH, Micklesfield LK. The Effect of Exercise on Obesity, Body Fat Distribution and Risk for Type 2 Diabetes. *Medicine and Sport Science*. 2014;60:82-93. doi: <https://doi.org/10.1159/000357338>
61. Panosian J, Ding S-A, Wewalka M, et al. Physical Activity in Obese Type 2 Diabetes After Gastric Bypass or Medical Management. *Am J Med*. 2017;130(1):83-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.07.019>
62. Coleman KJ, Caparosa SL, Nichols JF, et al. Understanding the Capacity for Exercise in Post-Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2017;27(1):51-58. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2240-y>
63. Creel DB, Schuh LM, Reed CA, et al. A randomized trial comparing two interventions to increase physical activity among patients undergoing bariatric surgery. *Obesity*. 2016;24(8):1660-1668. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21548>
64. Rutledge T, Groesz LM, Savu M. Psychiatric Factors and Weight Loss Patterns Following Gastric Bypass Surgery in a Veteran Population. *Obes Surg*. 2011;21(1):29-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9923-6>
65. Kheirvari M, Anbara T. Changes in clinical depression following Sleeve Gastrectomy. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(4). doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.282>
66. Sheets CS, Peat CM, Berg KC, et al. Post-operative Psychosocial Predictors of Outcome in Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2015;25(2):330-345. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1490-9>
67. Gill H, Gill B, El-Halabi S, et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity*. 2020;28(11):2064-2072. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22969>
68. Hawkins M, Leung SE, Lee A, et al. Psychiatric Medication Use and Weight Outcomes One Year After Bariatric Surgery. *Psychosomatics*. 2020;61(1):56-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psych.2019.10.009>
69. Redmond IP, Shukla AP, Aronne LJ. Use of Weight Loss Medications in Patients after Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):81-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00425-1>
70. Istfan NW, Lipartia M, Anderson WA, et al. Approach to the Patient: Management of the Post-Bariatric Surgery Patient With Weight Regain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):251-263. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa702>
71. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(2):175-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.10.025>
72. Jirapinyo P, Thompson AC, Kröner PT, et al. Metabolic Effect of Foregut Exclusion Demonstrated by the Impact of Gastrogastric Fistula on Recurrence of Diabetes. *J Am Coll Surg*. 2018;226(3):259-266e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.015>
73. Heneghan HM, Yimcharoen P, Brethauer SA, et al. Influence of pouch and stoma size on weight loss after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(4):408-415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.09.010>

74. Lauti M, Stevenson S, Hill AG, McCormick AD. Patient Perspectives About Follow-Up Care and Weight Regain Following Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2016;26(11):2724-2731. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2178-0>
75. Cambi MPC, Baretta GAP, Magro DDO, et al. Multidisciplinary Approach for Weight Regain—how to Manage this Challenging Condition: an Expert Review. *Obes Surg.* 2021;31(3):1290-1303. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05164-1>
76. Bulajic M, Vadalà di Prampero SF, Boškoski I, Costamagna G. Endoscopic therapy of weight regain after bariatric surgery. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(12):1584-1596. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i12.1584>
77. Himpens J, Coromina L, Verbrugghe A, Cadière G-B. Outcomes of Revisional Procedures for Insufficient Weight Loss or Weight Regain After Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2012;22(11):1746-1754. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0728-7>
78. Dijkhorst PJ, Boerboom AB, Janssen IMC, et al. Failed Sleeve Gastrectomy: Single Anastomosis Duodenoileal Bypass or Roux-en-Y Gastric Bypass? A Multicenter Cohort Study. *Obes Surg.* 2018;28(12):3834-3842. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3429-z>
79. Al-Khyatt W, Ryall R, Leeder P, et al. Predictors of Inadequate Weight Loss After Laparoscopic Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2017;27(6):1446-1452. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2500-x>
80. Anbara T. The effects of age on weight loss after sleeve gastrectomy. *Integr J Med Sci.* 2021;8. doi: <https://doi.org/10.15342/ijms.2021.433>
81. Ugarte C, Quiñones Á, Vicente B. Predictores psicológicos de la re-ganancia del peso en pacientes bariátricos. *Ter psicológica.* 2019;37(3):199-209. doi: <https://doi.org/10.4067/S0718-48082019000300199>
82. Yang P-J, Chen C-L, Chen C-N, et al. Early weight loss as a predictor of 3-year weight loss and weight regain in patients with good compliance after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(8):1418-1423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.03.023>
83. Martin-Fernandez KW, Creel DB, Schuh LM. Psychosocial and behavioral correlates of weight loss 12 to 15 years after bariatric surgery. *J Behav Med.* 2022;45(2):252-259. doi: <https://doi.org/10.1007/s10865-021-00263-5>
84. Smith KR, Aghababian A, Papantoni A, et al. One Year Follow-Up of Taste-Related Reward Associations with Weight Loss Suggests a Critical Time to Mitigate Weight Regain Following Bariatric Surgery. *Nutrients.* 2021;13(11):3943. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113943>
85. Clapp B, Wynn M, Martyn C, Foster C, O'Dell M, Tyroch A. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(6):741-747. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.02.027>

AUTHORS INFO

***Taha Anbara**, MD, General and laparoscopic surgeon, Department of Surgery, Erfan Niayesh Hospital, Zip code:1476919491, Tehran, Iran; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-831X>; e-mail: drtaahanbara@dranbara.com

Mona Kamali Ardekani, Psychiatrist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8081-4079>; e-mail: kamali.m40@gmail.com

Vivienne A Lacy, BSc in Biology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-0478>; e-mail: vivienne.lacy@ttu.edu

Sahar Eshghjoo, PhD in Biomedical sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3949-4939>; e-mail: eshghjoo@tamu.edu

*Corresponding author.

TO CITE THIS ARTICLE:

Kamali M, Lacy V, Eshghjoo S, Anbara, T. Possible Weight Regain Managements after Bariatric Surgery. *Obesity and metabolism.* 2022;19(2):213-223. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12859>

ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОНЕНТА В МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ



© Л.М. Рудина

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при президенте РФ, Москва, Россия

В статье представлены некоторые актуальные направления управления здравоохранением: пациентоориентированный и ценностно ориентированный подходы, концепции 4П и CRM — управление взаимоотношениями с пациентами, выделен взгляд на моделирование эффективного взаимодействия в диаде «врач — пациент» с позиций системного анализа, то есть через управление по целям и ценностям, предложен вектор психотерапевтического воздействия в профилактике и лечении ожирения. Приведены примеры комплексных исследований терапии избыточного веса и ожирения, в частности, зарубежных программ LOOK AHEAD (Action for Health in Diabetes, 2014) и Дюкского университета (Duke University, 2019), а также результаты отечественного исследования «Жизнь ЛЕГКА», проведенного на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при поддержке ООО «Новартис» (2017–2019); изложен авторский опыт успешного психотерапевтического сопровождения пациентов с ожирением в формате «коучинг здоровья», определен комплекс задач: изменение системы убеждений, формирование толерантности к изменениям; повышение самоэффективности индивида. Предлагается анализ результатов и рассматриваются возможные направления тиражирования опыта команды специалистов в прикладную деятельность сопровождения пациентов с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; коучинг здоровья; сдвиг парадигмы; команда; аддикция; отношение; предикторы успешности.

PSYCHOTHEAPEUTIC COMPONENT IN A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF OBESITY

© Larisa M. Rudina

Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

The article presents some of the most relevant strategies of healthcare management: patient-oriented and value-oriented approaches, 4P concept and CRM (the concept of patient relationship management). It provides a review of modeling an efficient interaction in doctor-patient dyad based on systemic analysis, in other words — via management by goals and values. It also suggests a direction of psychotherapeutic influence over prevention and treatment of obesity. They provide examples of complex studies of treating overweight and obesity, in particular — international programs LOOK AHEAD (Action for Health in Diabetes), 2014 and Duke University program, 2019, as well as the domestic «Life is light» study, conducted together with FSBI «NMIC of Endocrinology» of Russian MoH with support of the Novartis group. The text contains the authors' experience of successful psychotherapeutic support of patients with obesity in 'health coaching' format, including its main task: changing the system of beliefs, building tolerance to change and increasing self-efficacy of an individual. The article provides analysis of the results and the possible areas for replicating the experience of the team into applied activities of treating patients with overweight and obesity.

KEYWORDS: obesity; health coaching; paradigm shift; team; addiction; attitude; success predictors.

ВВЕДЕНИЕ

С 28 февраля по 2 марта 2022 г. в России прошел Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением. В приветственном слове проф. А.С. Аметов [1] отметил: «...по определению экспертов ВОЗ, ожирение является второй неинфекционной эпидемией нашего времени. Причем наибольшая опасность этой пандемии обусловлена тесной взаимосвязью ожирения с высоким риском развития других тяжелых смертельно опасных заболеваний». В настоящее время сформулирована концепция мультидисциплинарного подхода в области управления метаболизмом ожирения.

В проблемном пространстве сопровождения пациентов с ожирением психологическая компонента воз-

действия выделяется как значимая составляющая модификации поведения, необходимая для достижения удовлетворительных результатов в долгосрочной перспективе [2].

Поскольку в настоящее время вопрос о роли психогенного фактора в этиопатогенезе ожирения является дискуссионным, не существует полноценной и законченной концепции психотерапевтической помощи как средства социальной и психологической реабилитации этих больных [3]. Традиционно принято рекомендовать модели поведенческой и когнитивно-поведенческой терапии; существует модель «управляемой самопомощи» (основанной на программе LEARN: от английского: образ жизни, физические упражнения, психологические установки, взаимоотношения и питание). Однако в обзоре

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

современных подходов к проблеме ожирения и избыточного веса (Сильвия Караси (Sylvia Karasu, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA) отмечено, в частности, что по итогам рандомизированных исследований с применением упоминавшихся выше методов терапии авторы (Соорер и др., 2010) сделали заключение, что «добиться стойких поведенческих изменений у лиц с ожирением крайне трудно», и считают *«полученные данные достаточно четкими, чтобы поставить эффективность психологического лечения при ожирении под вопрос с этической точки зрения»* [3].

Ситуация усугубляется еще и высокой частотой депрессивных состояний, диагностируемых у пациентов с ожирением и сопутствующими заболеваниями. В частности, если в целом депрессивными расстройствами страдают 5–10% населения, то среди больных диабетом эта цифра достигает 33%. Таким образом, распространенность депрессии при диабете превышает ее распространенность при ишемической болезни, а также онкологических и кожных заболеваниях [4].

Логично предположить, что личностные особенности пациентов значимо осложняют психотерапевтическую работу в силу следующего печального парадокса. Паттерны прокрастинации, децидофобии (страха принятия решений), состояние «приобретенной беспомощности» создают мгновенные и устойчивые психологические барьеры — с одновременным запуском физиологической реакции тревожности — при любых попытках внешней мотивации (осуществляемых специалистами) к долгосрочным и последовательным волевым усилиям индивида [5]. А именно **воля, контроль и самодисциплина** необходимы для создания и обеспечения **здорового образа жизни** (пожизненно) как предиктора удовлетворительной компенсации состояния пациента при лечении ожирения (там же).

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОСТЬ VS ЦЕЛЕОРИЕНТИРОВАННОСТЬ

Концепция 4П.

В анонсе Первого Национального конгресса Vademecum 4P-Medicine [6], прошедшего в апреле 2019 г., декларировалось: превентивная медицина считается новым направлением развития мировой индустрии здравоохранения. Основой этого движения стала концепция 4П.

- Предикативность — предсказание заболевания, например, за счет точной и своевременной диагностики.
- Превентивность — предупреждение болезни — как за счет здорового образа жизни, так и профилактических процедур.
- Персонализация — адресная работа с пациентом, учет его специфических особенностей, влияющих на терапию и успешность лечения.
- Партисипативность — вовлечение пациента в процесс и заботу о результате лечения.

В апреле 2018 г. Министерство здравоохранения РФ издало приказ №186 «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [7], закрепляющий эти положения, в частности, индивидуальный подход к пациенту, в качестве приоритетной задачи государственной политики в области здравоохранения.

Этот акт стал шагом в направлении развития мировой индустрии здравоохранения. Внедрение этих принципов в клиническую практику требует изменения отношения к организации системы здравоохранения в целом и функциональной направленности отдельных учреждений. Отмечается также очевидная связь с внедрением в общественное сознание идей здорового образа жизни и персонализации ответственности граждан за свое здоровье (там же).

Пациентоориентированный подход, CRM, PRM

Параллельно концепции 4П в медицине существует **пациентоориентированный подход** (ПОП). Этот подход был продекларирован ВОЗ [8] в 2000 г. и состоит в «уважении к личности пациента, ориентации на его интересы, нужды, цели и ценности, а также предполагает вовлеченность пациента в процесс принятия решений относительно оказания медицинских услуг». Уровень развития данного направления говорит об уровне качества оказываемой медицинской помощи, т.к. качество этой помощи оценивается с позиции ее фокусировки на объективные потребности пациентов [9].

В соответствии с трактовкой ВОЗ [8] 2000 г. так называемый «показатель отзывчивости» медицинских организаций ожиданиям (требованиям) пациентов выходит за рамки удовлетворенности медицинской помощью и включает такие параметры, как конфиденциальность, возможность участия самого пациента в ходе лечения, умение (и готовность) врача общаться уважительно и на понятном языке, надлежащие условия и удобное время оказания медицинской помощи, возможность выбора страховой организации и лечебного учреждения.

CRM — **концепция управления взаимоотношениями с пациентами** в области стратегического управления организацией на основе развития пациентоориентированного подхода [9]. Ее адаптированная форма — patient relationship management (PRM) в настоящий момент не получила серьезной поддержки в отрасли. Концепция **PRM** не является синонимом обеспечения удовлетворенности пациентов. Это стратегия развития медицинской организации в целом, направленная на повышение ее конкурентоспособности за счет построения и обеспечения партнерских взаимоотношений с пациентами, основанная на динамической комплексной оценке их истинных потребностей и субъективных ожиданий и системном подходе к их удовлетворению [9].

В психотерапии клиентоориентированный (клиентоцентрированный) подход, провозглашенный Карлом Рогджерсом в 1950-х гг., был, несомненно, прорывным, революционным для того времени и предполагал форму неспешного диалога, основанного на доверии, уважении и безусловном принятии клиента [10]. В современных реалиях у психотерапевта (и у клиента) зачастую нет роскоши неторопливой, последовательной работы. У врача тем более нет возможности исследовать эмоциональный фон и разбираться в характерологических особенностях пациента. За последние 70 лет в психологии, в том числе психологии управления, появились — как ответ на вызовы времени — новые, продуктивные направления и подходы в русле целе- и ценностноориентированной психотерапии, коучинга и проч., которые дают возможность — за счет относительно простых

алгоритмов — осуществлять краткосрочное управляющее воздействие на поведенческие паттерны индивида [5]. Вероятно, будет продуктивным рассмотреть такие подходы в пространстве коммуникации медика и пациента.

Проблема четвертого «П» в частности и ПОП в общем

Как упоминалось выше, в превентивной медицине декларируется принцип 4П, но в Приказе Минздрава мудро отмечены только три [7]. Эти первые 3П предполагают по умолчанию *субъектно-объектное* взаимодействие с пациентом и осуществляются в основном за счет выработки стратегических и тактических решений, технических мероприятий в результате взаимодействия государства и медицины. Четвертое П сосредоточено в диаде врач–пациент и переводит взаимодействие на *субъект-субъектный* уровень.

ПОП как драйвер развития новых моделей взаимодействия врача и пациента должен снять большинство проблем в этой области (или по крайней мере — снизить их напряженность) [6]. Это актуальное и стратегически важное направление работы. Однако... Если перейти со стратегического уровня развития медучреждения на операциональный уровень в локальном взаимодействии «врач–пациент», можно заметить, что формулировки ПОП, которые даются в медицинских рекомендациях, на медсайтах, звучат на конгрессах, весьма расплывчаты за исключением двух элементов — фокуса на «*всем*» пациенте, а не на болезни, и установления партнерских отношений с пациентом. В частности, «*пациентоориентированный* подход в здравоохранении основан на принципах гуманистической медицины, отвечает потребностям пациентов и предполагает переход от традиционной модели, когда медицинские работники несут полную ответственность за здоровье пациента, к *партнерским* взаимоотношениям с ним» [11].

В бизнесе партнерство позволяет быстрее использовать новые возможности, объединяя личные, профессиональные и управленческие сильные стороны партнеров, обеспечивает поддержку в личных и бизнес-ситуациях, способствует уверенности при достижении поставленных целей [12].

Одновременно партнерство предусматривает **совместную ответственность** за последствия неправильных решений одного из партнеров (участие в прибылях и убытках) [12]. Но сколько пациентов согласятся с тем, что акт передачи им ответственности, которая ранее (хотя бы формально) была закреплена за медициной, является гуманистическим?

В авторском опыте общения с медицинской аудиторией на конгрессах, симпозиумах и мастер-классах врачи отмечали, что на фоне отнесения медицинской помощи к «сфере услуг» пациент предпочитает быть объектом медманипуляций, чтобы врач при этом принес клятву 100% безопасности и успешности; результат же пациент оценивает не просто с субъектной, но с «директорской», вертикальной позиции в собственных критериях и на основе собственных же представлений.

По-латыни doctor — учитель. Изначально, когда знаний было мало, работал простой принцип «учить всех всему»; развиваясь, медицина дорого заплатила за свои успехи (специализацию и переход к лечению болезни, а не человека, сосредоточение средств в узких и затратных технических областях в ущерб профилактике и обучению...).

Но! Если лечить отдельную «деталь» (систему, орган) пациента по факту заболевания неэффективно, то включение «всего» пациента в фокус работы — невозможно в реальных условиях клинического приема.

В медицинских гайдах [13] нет четкого описания, как, с помощью каких инструментов и алгоритмов в рамках 12–19 мин приема должны осуществляться «проведение мотивирующей беседы», «оценка культурного и социокультурного фона» или формулировка целей по SMART, как «рекомендует Минздрав». По рекомендациям AACE/ACE 2020 в графе «предложенная терапия (основанная на клинических суждениях)» указано — для больных с ИМТ более 25 — «**терапия образа жизни**» [13]. При обозначенной ранее удручающе низкой эффективности когнитивно-поведенческой терапии вопрос *кто и как* будет лечить образ жизни остается открытым.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ДИАДЕ «ВРАЧ–ПАЦИЕНТ»

Уже общим местом стали упоминания качественных изменений, затронувших большинство жителей нашей планеты: увеличение темпа жизни, информационные перегрузки, сложность прогнозирования результата при высокой динамике социальных процессов [14].

Изменение внешних условий диктует необходимость меняться внутренне.

В психологии известно понятие «*вариативности*» — возможности быстрого применения гибких стратегий реагирования в меняющихся условиях. Вариативность — основа психологической устойчивости, если рассматривать индивида в парадигме функциональной системы, введенной П.К. Анохиным [15]. В русле этого подхода поведение можно анализировать как процесс формирования и реализации сложившихся функциональных систем.

Изменение жестко закрепленных моделей поведения и развитие адаптивности к меняющимся условиям существования означает увеличение частоты «*точек бифуркации*» как в онтогенезе, так и в филогенезе (там же).

Рассмотрение индивида, его взаимодействия со средой с позиций системного анализа позволяет определить ряд элементов: контур управления, субъекта и объект воздействия, состояние и функции системы, параметры обеспечения функционирования и изменения поведения системы [15].

Управление по целям и ценностям

В авторском опыте одна из доказательно успешных в практическом применении концепций (дельта-коучинг) выстроена с позиций системного анализа. Коучинг — один из современных видов психологического консультирования [15]. Часто дается определение: коучинг — это психологическое сопровождение успешности. В авторском варианте коучинг — это один из видов консалтинга (системного консультирования), направленный на повышение адаптивности человека в меняющемся мире. Причем под адаптивностью понимается возможность системы (в нашем случае — индивида) действовать в режиме «цель–результат» в меняющихся внешних условиях.

Такая трактовка позволяет взаимодействовать с пациентом «по принципу лево», когда изначально создается (задается) система общих правил, на основании которых легко собираются технологические и технические информационные блоки в разных комбинациях. А восприятие пациента как «системы с некоей данностью свойств» позволяет снизить эмоциональную компоненту и, соответственно, уменьшить риски профессионального и эмоционального выгорания врача.

В системном анализе коммуникативность есть **ценность деятельности в контексте достижения цели** [16]. Именно от присвоения конкретному виду деятельности определенного ценностного указателя, **маркера приоритетности** и зависит в конечном итоге поведение индивида в долгосрочном периоде. В менеджменте «приоритет» есть произведение двух показателей: срочности и важности. В широком спектре жизнедеятельности эти маркеры формируются на основании модальностей хочу–могу–имею–должен, то есть на основании **отношения** к предполагаемым (планируемым) действиям. Классическое определение отношения дано Олпорт (Allport, 1935): «Умственный процесс, посредством которого человек — на основе предыдущего опыта и сохраненной информации — организует свои восприятия, предположения и чувства касательно определенного объекта и направляет свое будущее поведение» [17].

Коммуникативность определяет **развитие системы**: необратимое, направленное, закономерное изменение формы и содержания, в результате чего возникает новое качество или состояние объекта.

В любой научной (и практической) деятельности применимы два принципа: **известной добавки и предсказуемости результата**.

Для обеспечения качественного перехода системы (обеспечивающего безопасность и не ухудшение функционирования) в другое состояние в зоне бифуркации необходимо точно определить **точку входа** (точку приложения воздействия в контуре управления) и **дельту ввода** (масштаб и уровень воздействия). Причем такое воздействие применяется и для создания новых поведенческих паттернов, и для обеспечения гомеостаза системы — сохранения прежнего качества деятельности в измененных условиях или при изменившихся внутренних параметрах [17]. Таким образом, определение индивидуальной иерархии ценностей, индивидуальной модели коммуникативности позволяет вести «управление по целям и ценностям» в отношении различных сфер жизни индивида.

ВЕКТОР ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Повышение психологической грамотности врача

Если на рубеже XXI в. выступление психолога в специализированных программах для врачей было экзотикой, то уже с 2005–2007 гг. врачи на семинарах, конференциях, конгрессах стали активно интересоваться «психологией для медицины». Медики часто называют в качестве «проблемных направлений», где им необходимо комплексное повышение психологической грамотности: чувство беспомощности и вины (*не могу помочь*), обиду и гнев (*они что, не понимают, а они сами хоть что-нибудь...*),

профессиональное выгорание. Заинтересованно и благодарно врачебная аудитория откликается на демонстрацию видеороликов с реальными кейсами (ситуациями на приеме), разбор алгоритмов коммуникации, освоение one-touch технологий (быстрых методов восстановления). Тем не менее в масштабах РФ явно не хватает полноценных образовательных проектов, в которых медики могли бы отрабатывать навыки общения с пациентами с учетом изменившихся реалий.

Программы, посвященные повышению коммуникативной компетентности медиков во взаимодействии с пациентами, повышению квалификации врачей в области интерактивного обучения, развивались в сотрудничестве с ведущими специалистами-медиками (opinion — leaders) РФ и при поддержке фармацевтических компаний Novartis, Nordisk, Takeda, Sanofi и др., демонстрирующих высокий уровень социальной ответственности. По очевидным причинам эта деятельность сейчас минимизирована, поэтому приходится снова говорить о необходимости поддержки на государственном уровне, выработке стратегически выверенных концепций по внедрению инноваций в медицину.

Все больше стран стремятся выстроить так называемое ценностно ориентированное здравоохранение [18]. Под «ценностью» эта модель подразумевает улучшение результатов лечения (а значит, и качества жизни в долгосрочной перспективе) при минимально необходимых затратах.

Три основных отличия ценностно ориентированного здравоохранения от классической модели [18].

- Оценка результатов после проведенного лечения, а не на входе.
- Организация помощи вокруг пациента, а не учреждения.
- Оценка достижений по результатам всего цикла медпомощи, а не отдельных услуг.

Целевое состояние здравоохранения — это конкурентная, слаженная и финансово устойчивая система, в центре которой находятся интересы пациента, а ценность определяется как максимально эффективный клинический результат при минимально возможных издержках. Таким образом, согласованной целью всех участников системы здравоохранения становится обеспечение пациенту доступных медицинских услуг высокого качества в необходимом объеме [18].

Для России это означает в первую очередь наличие следующих составляющих.

- Позиционирование здравоохранения как конкурентной отрасли, работающей по рыночным правилам.
- Простроенная система мотивации как для врача, так и для пациента.
- Логичная последовательность медицинского сопровождения с акцентом на профилактику заболеваний и амбулаторные услуги.
- Обеспечение лечения на уровне мировых практик.

Все это предполагает и серьезную методологическую работу по формированию корректной, однозначно трактуемой терминологической базы (медицинская услуга — медпомощь, мед. деятельность...), и уточнение стратегических моделей развития здравоохранения (будет ли Россия проходить «в хвосте перемен» путь от пациенто-ориентированного подхода или перейдет сразу к более

зрелым концепция целеориентированного и ценностно ориентированного подхода).

А как же быть с «четвертым П» — партисипативностью в модели 4П?

С точки зрения автора, о партнерстве говорить не просто преждевременно, но и нецелесообразно. Формат *оказания медицинских услуг*, в котором обязаны взаимодействовать сегодня врач и пациент, несовместим с созданием полноценных *партнерских отношений*.

Продуктивнее рассматривать стратегию сотрудничества. Но для этого придется либо отказаться от «красивого» названия — 4П, либо объяснить, что в этой модели партнерство и сотрудничество — суть синонимы. Еще версия — рассмотрение партнерства, как это происходит в игре (партнер по шахматам или покеру), что вряд ли приведет к повышению эффективности лечения пациента и улучшению качества жизни.

Профилактика ожирения

Видимо, своевременным и грамотным будет донесение до «широких слоев населения» четкого послания о том, что «медицинские услуги» как и любые другие предполагают определенные договорные отношения, предусматривающие «права и обязанности» сторон.

Врач *служит* медицине. *Нанимателем* врача является государство или руководство коммерческой структуры, чья деятельность контролируется государством. Если на врача возложена — в свете новых концепций, по умолчанию — миссия построения отношений *сотрудничества* с пациентом, то роль медика принципиально несводима к «обслуживанию» и аналогична правовому статусу подрядчика и/или эксперта.

В этом случае последствия несоответствия договорным отношениям (в том числе, здоровье-разрушающее поведение индивида) может привести, в частности, к резкому удорожанию услуг и пересмотру условий договора.

На тактико-техническом уровне можно предложить следующее. В психологии коммуникаций существует понятие высоко- и низкоинтенсивных технологий [19]. Высокоинтенсивная технология предполагает прямое и явное утверждение коммуникатора, касательно желаемых действий респондента (того, кому направлено послание). Плюсы такой технологии — быстрота и легкость организации процесса коммуникации. Явный минус — сопротивление «получателя». В низкоинтенсивных технологиях цель сообщения скрыта и мастерство коммуникатора обеспечивает такое воздействие на «объект», после которого он «сам захочет» действовать желаемым для коммуникатора образом; происходит «присвоение цели» объектом технологического влияния (пример — политическая компания) [19].

Возвращаясь в плоскость взаимодействия «врач-пациент», прямое делегирование ответственности пациенту — высокоинтенсивная технология со всеми вышеперечисленными трудностями. Низкоинтенсивная технология — «**разрешение**» пациенту участвовать в организации лечения, безусловное признание его права на любые выборы в отношении собственной жизни (и естественно следующая за этим правом «встреча» со всеми последствиями этих выборов). То есть, речь идет (во всяком случае на переходный период становления новых подходов в медицине)

об определенной альтернативе партнерству и передаче ответственности пациенту. Начальный этап — повышение **осознанности** пациента через специфические модели коммуникации.

В опыте автора техники подобной работы достаточно легко тиражируются в программах обучения, семинарах и мастер-классах для врачей РФ. Государственная поддержка подобных программ с привлечением специалистов, обладающих достоверно успешным опытом и профессионализмом, одновременно малозатратна, хорошо контролируема и будет способствовать созданию действительно здорового здравоохранения.

Лечение ожирения

Здоровый образ жизни — это скудная еда, и той — не досыта, непосильные физические нагрузки! Да чем начинать этот ваш здоровый образ жизни, лучше сразу удавиться...
(высказывание пациентки)

Определение осознаваемости, ответственности за собственное саморазрушающее поведение, более того, «финансово-экономические санкции», связанные с последствиями такого поведения, могут работать именно на этапе поведенческой гибкости, возможностей индивида — при фоновой психологической или социальной поддержке — самостоятельно справиться с проблемой. Но объяснять пациенту с диагнозом «ожирение», что он должен напрячь силу воли, больше двигаться и меньше есть или что он «сам виноват» в своей болезни, не только негуманно, но и откровенно непродуктивно. Пищевая зависимость ведет к изменениям в архитектуре нейронных сетей, аналогичным тем, которые возникают при любых зависимостях: наркотической, алкогольной и пр.

К основным механизмам формирования аддикций можно отнести следующие [20].

- Страх изменений. «Колейность» мышления (стремление к повторению привычных моделей поведения, несмотря на осознаваемую деструктивность).
- Мышление заложника.
- Упрощенные ментальные модели. Надежда на лучшее (вера в изменения волшебным образом).
- И главное: ведущую (доминантную) потребность человека получать удовольствие и избегать боли.

В процессе «социализации» человек усваивает определенные **убеждения**: главные идеи о мироустройстве, о себе, о жизни, о том, «что такое хорошо, и что такое плохо».

На основании убеждений формируются **ценности** (то, что необходимо иметь) и вырабатываются определенные **установки** (готовность действовать определенным образом для удовлетворения потребностей и защиты и/или получения этих ценностей). Повторение одних и тех же действий становится **привычкой**.

Чтобы изменить привычку, необходимо изменить **убеждения в отношении** этой привычки [20].

Для сформировавшейся привычки, тем более — для привычки, ставшей аддикцией, ценность деятельности определяется вне зависимости от позитивности и продуктивности результата в объективных критериях стороннего наблюдения. Соответственно, необходимы иные масштабы и алгоритмы работы.

В эпиграф вынесено темпераментное высказывание пациентки во время командной сессии, посвященной работе с осознанием собственной системы убеждений и связанными с этими убеждениями ограничениями. Понятно, что если путь к здоровью — это почти путь на плаху, человек будет искать любую лазейку, чтобы свернуть на проторенную дорожку к «родным» удовольствиям, даже осознавая, что защита привычных паттернов поведения буквально является угрозой жизни. То есть целью работы психотерапевта (совместно с командой специалистов-медиков) будет «сдвиг парадигмы» в отношении концепта «здоровый образ жизни».

Смена парадигм (англ. *paradigm shift*) — термин, впервые введенный историком науки Томасом Куном в книге «Структура научных революций» (1962) для описания изменения базовых посылок в рамках ведущей теории науки (парадигмы) [21]. Впоследствии термин стал широко применяться и в отношении других сфер человеческого опыта. Парадигма — это наиболее общая картина рационального устройства природы, мировоззрение. Конфликт парадигм — это, прежде всего, конфликт разных систем ценностей, разных способов решения задач, разных способов измерения и наблюдения явлений, разных практик, а не только разных картин мира (там же).

Соответственно, задачей психотерапии становится изменение отношения к таким категориям, как **ответственность, беспомощность, воля**.

То есть пациенты проходят путь от покорного ожидания чуда либо пассивно-агрессивного требования помощи через осознание необходимости и возможности собственного участия в позитивных изменениях — к ответственной уверенности. Мы вырабатываем толерантность к изменениям.

Для выживания организма решающим фактором является переработка информации. В свое время А. Бек ввел понятия когнитивных моделей или схем, которые — подобно фильтрам или «концептуальным очкам» — определенным образом отбирают поступающую информацию [22]. И если эти очки искажают объективный мир, формируется «когнитивный сдвиг», увеличивающий когнитивную уязвимость индивида и ведущий к депрессиям и психосоматическим состояниям. По теории А. Бека, человек, предрасположенный к депрессии, имеет три характерных типа убеждений (там же).

1. Негативные убеждения в отношении себя.
2. Негативные убеждения в отношении мира.
3. Негативные убеждения и взгляд на будущее.

Когнитивный сдвиг означает, что человек реагирует на незначительные стимулы, выделяя их из информационного шума, как на серьезную угрозу, и выстраивает «оборонительное» или избегающее поведение в соответствии с ведущей доминантой (по Ухтомскому): стремлению избегать боли и получать удовольствие.

А. Бек выделил несколько наиболее часто представленных у депрессивных больных типов логических ошибок [22].

- **Сверхгенерализация** — выводы, сделанные на основе одного наблюдения, единственного случая. Пример такой сверхгенерализации — вывод о том, что человек никогда не добьется успеха, поскольку первая попытка оказалась неудачной.

- **Селективное внимание (избирательность)** — обращение внимания на особые детали события и игнорирование всего контекста, извлечение из памяти только плохих переживаний и неудач.
- **Персонафикация** — ошибочное приписывание себе значения события. При персонафикации «Я» пациента становится центром, исходя из которого им понимается значение происходящего.
- **Дихотомическое мышление** — мышление в полярностях, в черно-белом цвете, все хорошо или плохо, чудесно или ужасно. При этом, говоря о себе, пациент обычно выбирает негативную категорию.
- **Излишняя ответственность** — это ощущение личной ответственности за все плохое, что произошло.
- **Катастрофизирование** — заключение типа «Всегда случается самое плохое».

В процессе исследования «Жизнь ЛЕГКА» (подробнее — далее) мы сталкивались со всеми видами когнитивных ошибок и самыми разными эмоциональными реакциями.

Адаптивное или дезадаптивное поведение человека обусловлено определенными базисными убеждениями, которые составляют содержание когнитивных схем. С помощью схем можно выстроить **когнитивный профиль адаптивного поведения**. В основе адаптивности — способности действовать в целедостигающем формате в динамичной среде — лежит когнитивная триада: позитивные базисные убеждения относительно собственного «Я», окружающего мира и позитивный взгляд на будущее.

ПРИМЕРЫ КОМПЛЕКСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕРАПИИ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ

Исследование Дюкского университета (Duke University) Journal of General Internal Medicine, 2019 [23]. Комплексная программа по снижению веса, которая включала в себя постановку индивидуальных целей, учебные материалы, телефонные звонки и тексты с рекомендациями по снижению веса от консультантов, а также отчеты о проделанной работе. Участники регулярно отмечались у медицинских работников. Длительность — 1 год. Выборка — 134 человека (средний возраст составил 51 год). Проблемы: избыточный вес, артериальная гипертензия, диабет. Более впечатляющих результатов добились участники, которые получали от своих врачей и медсестер **конкретные инструкции**. «Если просто говорить людям, чтобы те сбросили вес, улучшили свою диету или увеличили физическую активность, это не сработает. Врач должен вместо этого поощрять участие пациента в конкретной программе» (Gary Bennett). Пациенты, оценившие своих лечащих врачей и медсестер как **внимательных и заинтересованных**, потеряли в среднем на 7 фунтов (примерно 3 кг) больше.

Приведем результаты еще одного исследования: **Look AHEAD** (Action for Health in Diabetes), 2014 г. [24].

Цель: изучить, уменьшает ли снижение МТ, достигнутое путем модификации образа жизни (диета и физ. активность), СС-заболеваемость и смертность (СС-смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по причине ИБС).

Основные результаты: в группе интенсивной модификации образа жизни среднее снижение веса составило 4,7% (SE 0,2) за 8 лет наблюдения. Примерно 50% группы потеряли $\geq 5\%$ и 27% — $\geq 10\%$ исходной МТ за 8 лет.

Участники «интенсивной» группы достигли эквивалентного контроля факторов СС-риска, но с *меньшей* потребностью в медикаментах: сахароснижающих, антигипертензивных и гиполипидемических, чем участники группы «стандартного» подхода.

Вторичный анализ данных Look AHEAD показал и другие полезные эффекты снижения МТ, включая улучшение показателей заболеваемости, физического и сексуального функционирования и связанного со здоровьем качества жизни.

И тем не менее, мировое медицинское сообщество признало, что исследование не доказало достоверного влияния модификации образа жизни на снижение рисков СС-заболеваний по итогам *post-hoc* анализа, согласно которому результаты по снижению СС-рисков были положительными для 85% пациентов, а у 15% испытуемых был значительно повышен риск первичной конечной точки ($p=0,006$), соответственно, общий результат исследования Look AHEAD оказался нейтрален. Эти 15% имели исходно умеренно или хорошо контролируемый диабет ($HbA_{1c} < 6,8\%$) и *исходно отрицательное восприятие своего состояния здоровья* (общий рейтинг здоровья SF-36 менее 48), что сильно коррелировало с самооценкой психического здоровья ($\rho 0,41$, $p < 0,0001$) и депрессией по шкале Бека ($\rho -0,42$, $p < 0,0001$). Этот результат подтверждает данные предшествующих исследований, предполагивших, что психосоциальные факторы могут влиять на эффективность изменений образа жизни. Комплаентность к интервенции была значительно хуже среди этих 15% пациентов.

При поддержке фармкомпания Novartis была создана программа «Жизнь ЛЕГКА» [15] для пациентов с диабетом 2 типа. Это многоцентровое интервенционное проспективное нерандомизированное исследование продолжительностью 12 мес. В нем приняли участие 130 пациентов с избыточной массой тела (ожирением) и сахарным диабетом 2 типа, которые были распределены в две группы: вмешательства ($n=100$) и контроля ($n=30$). Исследование проводилось в двух российских медицинских центрах: на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава РФ и ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ с июля 2015 г. по апрель 2017 г. Контроль результатов осуществлялся внешним аудитом по нормам международных протоколов для клинических исследований. В качестве основного формата работы был выбран **командный коучинг**.

Коучинг здоровья [5] — качественно иной подход во взаимодействии с пациентами, это — новая для медиков формула коммуникации. В коучинге обязательным условием является принятие клиентом (в нашем случае — пациентом) ответственности за жизненный выбор, отношения равноправного сотрудничества, стремление к изменениям, желание развиваться. В процессе коучинга человек формулирует цели в соответствии с ценностями, расставляя приоритеты не по срочности, а по важности, получает возможность понять, оценить ресурсы и раскрыть потенциал достижений, увидеть сильные и слабые стороны (слепые зоны), что снижает когнитивную уязвимость. В меняющемся мире, чтобы оставаться на месте, надо двигаться; чтобы добиваться успеха, надо двигаться быстро.

Принципиальным моментом было то, что **команда** специалистов работает с **командами** пациентов. Следовательно, необходимо было выработать принципы командной работы и согласовать приемы и методы, которые — будучи авторскими у каждого участника — вписываются в единый стиль. Нам было легко сделать это, так как в группе изначально собрались единомышленники, энтузиасты. В коучинге здоровья необходимо было сразу же задать фрейм отношений врач — пациент, подразумевающий четкое понимание **совместной** работы и **разделенной** ответственности за конечный результат.

Таким образом, **основная задача коучинга здоровья: изменение системы убеждений, формирование толерантности к изменениям. Повышение самооэффективности индивида.**

Одним из открытий, которые совершили наши слушатели, была возможность использовать знания и навыки, полученные в рамках Программы, за пределами решения задач по оздоровлению. Дело в том, что алгоритмы целеполагания, построение «пространства выбора» при решении проблем, способы оценки ситуаций и вариативность реагирования на стимулы изначально давались в универсальных коучинговых методах, эффективно применимых для широкого круга задач. А затем на операционном уровне предлагалась пошаговая, детализированная проработка того или иного действия.

Сравнение результатов российского исследования «Жизнь ЛЕГКА» и программы «Why WAIT» Института Джослина представлено в таблице 1.

Обращаем внимание на то, что результаты «Why WAIT» непосредственно после проведения активной фазы терапевтического вмешательства лучше (не будем оправдываться тем, что американские пациенты «уходили с больших весов»). Но, рассматривая динамику через год, отмечаем, что в Программе «Жизнь ЛЕГКА» нет «эффекта

Таблица 1. Сравнение результатов исследований «Жизнь ЛЕГКА», РФ и «Why WAIT», USA

	«Жизнь ЛЕГКА»	Why WAIT
Динамика веса через 12 нед	-6,7 кг	-10,9
Изменение окружности талии через 12 нед	-6,2 см	-9,4
Сравнение HbA_{1c} через 12 нед	6,7%	6,7%
Динамика веса через год	-9,9 кг	-8,2 кг
Изменение показателей через 1 год (уменьшение доли пациентов, получающих инсулин, ПСМ)	-55%	-20%

ускользания». То есть пациенты в самостоятельном режиме сохраняют приверженность здоровому образу жизни и улучшают показатели здоровья, в частности, в нашей программе существенно снижены дозы необходимых медикаментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психотерапевтическая составляющая в комплексном сопровождении/лечении пациентов с ожирением, по мнению автора, будет эффективна именно в русле целеориентированного и ценностно ориентированного подхода, при котором работает команда специалистов. Успешность лечения повышается при возможности организовать командную работу пациентов (аналогично формату программы «Жизнь ЛЕГКА», для которого была применена модель «коучинга здоровья»). Общая модель работы была выстроена в концепции краткосрочного управляющего воздействия для формирования долгосрочных поведенческих паттернов индивида.

В качестве **психологических предикторов успешности** были выделены следующие.

- **Стиль мышления.** Устойчивый способ объяснения индивида самому себе объяснять причины неудач и успехов.
- **Витальность.** Интерес к жизни в разных ее проявлениях, активность, желание справиться с проблемой и идти дальше. Уверенность в том, что жизнь интересна, помогает преодолеть «синдром заложника».
- **Воля.** Развитость когнитивно-волевой сферы — один из наиболее серьезных факторов успешности. Человек склонен считать волю крайне дефицитным ресурсом и применять ее в «гомеопатических дозах», связывая необходимость волевых усилий с событиями неприятными. Продуктивно отделить **волевой процесс принятия решения** от рутинных действий по пути к намеченной цели и осуществлять этот путь методом кратковременных действий («коротких перебежек» к промежуточным, «простым» целям).
- **Мотивация.** Термин «**мотивация**» буквально означает «**то, что вызывает движение**», т.е. в широком смысле мотивацию можно рассматривать как фактор (механизм), детерминирующий поведение. Образно говоря, **потребность говорит о том, «что нужно организму», а мотивация мобилизует силы**

организма на достижение «нужного». Наиболее полное психофизиологическое описание поведения дает **теория функциональных систем** П.К. Анохина (1975), согласно которой **немотивированного поведения не существует** [цит. по 5].

- **Действие.** Переход на уровень действия с повтором и закреплением этого действия до уровня навыка, привычки, ритуала — необходимый элемент всей работы.

Принципиально важным является **алгоритм**: осознание пациентом целей работы на основе иерархии собственных ценностей, построение стратегии достижения цели, разработка тактических решений, на операциональном уровне — определение готовности к четко определенным, конкретным «простым и быстрым» действиям и выведение каждого такого действия из «зоны выбора». То есть по сути — создание новой привычки, в данном случае — привычки к здоровому образу жизни осуществляется методом **интервального воздействия** — краткосрочного выхода из зоны комфорта.

Коучинг здоровья — модель психотерапии, реализованная, в том числе, в Программе «Жизнь легка», оказалась обнадеживающе успешной, чтобы ее можно было рекомендовать для дальнейшей апробации и затем тиражирования в комплексном сопровождении пациентов с ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование «Жизнь ЛЕГКА» выполнено при финансовом обеспечении ЗАО «Новартис». Создание модели «коучинг здоровья» выполнено по инициативе автора без привлечения финансирования.

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

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

Благодарности. Выражаю благодарность акад., д.м.н. М.В. Шестаковой и всей «команде мечты»: д.м.н., проф. Галстяну Г.Р., д.м.н., проф. Е.В. Сурковой, к.м.н. Л.В. Савельевой, к.м.н. С.И. Мотковой и М.В. Гуркиной, за возможность участия в Программе «Жизнь ЛЕГКА», итоги которой описаны в статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением. 2022. *Каталог*, С. 3. [Kongress, posvjashhennyj Vsemirnomu dnyu bor'by s ozhireniem. 2022. *Katalog*, P. 3. (In Russ.)]. Доступно по: <https://disk.yandex.ru/d/29RaU9cEmqUSyg>. Ссылка активна на 16.08.22.
2. Неймарк А.Е., Еганян Ш.А., Гринева Е.Н. Психологическое сопровождение пациентов до и после выполнения бариатрических операций // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — №4. — С. 53-56. [Neymark AE, Eganyan ShA, Grineva EN. Psychological assessment of the patients before and after bariatric surgery. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):53-56. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.4.53-56
3. *Облегченная психотерапия: ожирение и роль специалиста в области психического здоровья*. Sylvia Karasu, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA [Oblegchennaja psihoterapija: ozhirenie i rol' specialista v oblasti psihicheskogo zdorov'ja. Sylvia Karasu, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA (In Russ.)]. Доступно по: <https://bariatriya.pf/vsyo-o-lishnem-vese/oblegchennaja-psihoterapija-ozhirenie-i-rol-specialista-v-oblasti-psihicheskogo-zdorovja.html>. Ссылка активна на 16.08.22.
4. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Оценка частоты встречаемости и степени выраженности депрессии у пациентов с ожирением 1 степени // *Неотложная кардиология и кардио-васкулярные риски*. — 2018. — Т. 2. — №1. — С. 169-174. [Drapkina OM, Shepel RN. Evaluation of the Incidence and the Degree of Expression of Depression in patients with Class I obesity. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2018;2(1):168-173. (In Russ.)].
5. Рудина Л.М. Коучинг здоровья в комплексной терапии диабета и избыточного веса // *Психотерапия*. — 2016. — №10. — С. 56-64. [Rudina LM. Psychological aspects of diabetes and binge eating therapy. *Psychotherapy*. 2016;10:56-64. (In Russ.)].
6. Available from: <https://vadamec.ru/news/2019/03/04/natsionalnyy-kongress-vadamecum-4p-medicine-sostoitsya-23-aprelya-v-moskve/> [cited 16.08.22].

7. Приказ Минздрава России от 24.04.2018 №186. Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины. [Prikaz Minzdrava Rossii ot 24.04.2018 N 186 Ob utverzhdenii koncepcii prediktivnoj, preventivnoj i personalizirovannoj mediciny. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_380520/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdad5f18/ [ссылка активна на 16.08.22]
8. Available from: <http://www.who.int/whr/2000/en/index.html> World Health Organization, 2000 [cited 16.08.22].
9. Сибурин Т.А., Волнухин А.В., Вечорко В.И., и др. Управление взаимоотношениями врачей и пациентов в медицинской организации // *Социальные аспекты здоровья населения* (сетевое издание). — 2018. — Т. 64. — №6. [Siburina TA, Volnukhin AV, Vechorko VI, et al. Managing doctor-patient relations in a health facility. *Social aspects of population health* (serial online). 2018;64(6). (In Russ.)]. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/v/upravlenie-vzaimootnosheniyami-vrachey-i-patsientov-v-meditsinskoy-organizatsii> doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-64-6-3>
10. Kirschenbaum H, Henderson V. *Client-centered/ person-centered approach to therapy. The Carl Rogers Reader*. Boston: Houghton Mifflin Co; 1989. P. 135-152. Available from: [https://www.scrip.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1192717](https://www.scrip.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1192717) [cited 16.08.22].
11. Available from: <https://zdrav.tomsr.ru/storage/110979/declaration.pdf> [cited 16.08.22]
12. Гейдж Д. *Партнерское соглашение*. — Сколково: Альбина Паблшер; 2012. [Gjejdzh D. *Partnorskoe soglasenie*. Skolkovo: Al'bina Pablisher; 2012. (In Russ.)].
13. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(3):1-203. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
14. Захарцев С.И., Сальников В.П., Чумаков А.В. Убыстрение темпа жизни как новая философская проблема // *Правовая информатика*. — 2017. — №1. — С. 19-22. [Zaharcev SI, Sal'nikov VP, Chumakov AV. Ubystrenie tempa zhizni kak novaja filosofskaja problema. *Pravovaya informatika*. 2017;1:19-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21681/1994-1404-2017-1-19-22>
15. Моткова С.И., Савельева Л.В., Рудина Л.М., и др. Мультидисциплинарный подход к изменению образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. Результаты программы «Жизнь ЛЕГКА» // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 115-126. [Motkova SI, Savelyeva LV, Rudina LM, et al. Multidisciplinary lifestyle management approach in patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice. Results of application "Life is easy" programme in Russia. *Diabetes mellitus*. (In Russ.)]. 2019;22(2):115-126. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10001>
16. Волкова В.Н., Емельянов А.А. *Теория систем и системный анализ. Финансы и статистика*. — М.: Инфра-М; 2020. [Volkova VN, Emel'janov AA. *Teorija sistem i sistemnyj analiz. Finansy i statistika*. Moscow: Infra-M; 2020. (In Russ.)].
17. Олпорт Гордон: диспозициональная теория личности. Проект PSYCHOJOURNAL.RU. 2022. [Olport Gordon: dispozicional'naja teorija lichnosti. Project PSYCHOJOURNAL.RU. 2022. (In Russ.)].
18. Бутенко В., Полунин К., Прокопец М., и др. Здоровое Здравоохранение: шаг в будущее для российской медицины // *The Boston Consulting group*. — 2018. — №06. [Butenko V, Polunin K, Prokopec M, et al. Zdorovoe Zdravoohranenie: shag v budushhee dlja rossijskoj mediciny. *The Boston Consulting group*. 2018;06. (In Russ.)].
19. Володенков А.С., Ромашкина А.Б. Технологии интернет-коммуникации как инструмент влияния на функционирование современных институтов власти: Актуальные вызовы // *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: История и политические науки*. — 2020. — Т. 22. — №1. — С. 33-40. [Volodenkov SV, Romashkina AB. Internet communication technologies as a tool of affecting modern governmental institutions: current challenges. *Bull Moscow State Reg Univ (History Polit Sci)*. 2020;22(1):33-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18384/2310-676X-2020-1-33-40>
20. Николаева Е.И., Каменская В.Г. *Аддиктология. Теоретические и экспериментальные исследования формирования аддикции* — М.: НИЦ ИНФРА-М; 2014. [Nikolaeva EI, Kamenskaja VG. *Addiktologija. Teoreticheskie i eksperimental'nye issledovanija formirovanija addikcii*. Moscow: NIC INFRA-M; 2014. (In Russ.)].
21. Кун Т. *Структура научных революций. Серия: Философия—Neoclassic*. — М.: АСТ; 2015. [Kun T. *Struktura nauchnykh revoliutsii. Seria: Filosofija—Neoclassic*. Moscow: AST; 2015. (In Russ.)].
22. Бек А., Раш А., Шо Б., и др. *Когнитивные модели депрессии*. 2021. [Bek A, Rash A, Sho B, et al. *Kognitivnye modeli depressii*. 2021. (In Russ.)]. Доступно по: <http://psihdocs.ru/aaron-bek-a-rash-brajan-sho-geri-emeri-kognitivnaya-terapiya-d-v2.html> [cited 16.08.22].
23. *Counseling and Weight Loss Outcomes in a Primary Care-Based Digital Obesity Treatment. Original Research*. Published: 19 March 2019. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-019-04944-5/Provider> [cited 16.08.22].
24. Baum A, Scarpa J, Bruzelius E, et al. Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(10):808-815. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30176-6)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

Рудина Лариса Максимовна, к.психол.наук [Larisa M. Rudina, PhD in psychology]; адрес: Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 82, корп. 9, офис 1300 [address: 82/9 Vernadsky av., 119571, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8405-1347>; eLibrary SPIN: 4748-8603; e-mail: rudina.larisa@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Рудина Л.М. Психотерапевтическая компонента в мультидисциплинарном подходе к лечению ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №2. — С. 224-232. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12856>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rudina LM. Psychotheapeutic component in a multidisciplinary approach to the treatment of obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):224-232. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12856>

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕСТОСТЕРОНА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГИПОГОНАДИЗМЕ У МУЖЧИН



© Н.И. Волкова*, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Ю.С. Дегтярева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Гипогонадизм — состояние, ассоциированное со снижением функциональной активности яичек, сопровождающееся снижением уровня андрогенов и (или) нарушением процесса сперматогенеза. Общеизвестно, что гормоны-андрогены и их главный представитель — тестостерон имеют основополагающее значение для развития и сохранения сексуальной и репродуктивной функций мужской половой системы. При этом сниженный показатель тестостерона связан с нарушениями не только репродуктивной функции, но и метаболизма, включая фосфорно-кальциевый, жировой, углеводный и белковый обмен. Кроме этого, к настоящему времени накоплены данные о корреляции гипогонадизма с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что лишний раз подчеркивает проблему дефицита тестостерона, особенно для пациентов средней и старшей возрастных групп. Однако проведение тестостеронзаместительной терапии всегда требует от специалиста строгого и грамотного выбора «целевой аудитории» среди пациентов. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке существует довольно широкий арсенал тестостеронсодержащих лекарственных средств в различных формах для применения, которые имеют неодинаковый профиль «эффективность-безопасность». В данном обзоре нами были проанализированы современные подходы к диагностике, лечению гипогонадизма, отбору целевой группы пациентов для получения максимально эффективного и безопасного результата терапии, а также описаны препараты тестостерона и их лекарственные формы с потенциальными достоинствами и недостатками. Таким образом, информация, представленная в статье, направлена на оптимизацию ведения мужчин с гипогонадизмом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тестостерон; гипогонадизм; диагностика; заместительная терапия.

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL BASIS OF THE USE OF TESTOSTERONE DRUGS FOR HORMONAL REPLACEMENT THERAPY FOR HYPOGONADISM IN MEN

© Natalya I. Volkova*, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn, Yuliya S. Degtyareva

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

Hypogonadism is a condition associated with a decrease in the functional activity of the testicles, accompanied by a decrease in the level of androgens and (or) a violation of the process of spermatogenesis. It is known that androgens and their main representative, testosterone, are of fundamental importance for the development and maintenance of the reproductive and sexual functions of the male reproductive system. At the same time, low testosterone levels are associated with both reproductive and metabolic disorders, including phosphorus-calcium, fat, carbohydrate, and protein metabolism. In addition, to date, data have been accumulated on the correlation of hypogonadism with cardiovascular diseases, which once again emphasizes the problem of testosterone deficiency, especially for patients of the middle and older age groups. However, carrying out testosterone replacement therapy always requires a strict and competent choice of a «target audience» among patients from a specialist. Today, on the pharmaceutical market, there is a wide arsenal of testosterone-containing drugs in various forms for use, which have an unequal «efficacy-safety» profile. In this review, we have analyzed modern approaches to the diagnosis and treatment of hypogonadism, the selection of a target group of patients to obtain the most effective and safe treatment outcome and described testosterone preparations and their dosage forms with potential advantages and disadvantages. Thus, the information presented in the article is aimed at optimizing the management of men with hypogonadism.

KEYWORDS: testosterone; hypogonadism; diagnosis; replacement therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Гипогонадизм — состояние, ассоциированное со снижением функциональной активности яичек, сопровождающееся снижением уровня андрогенов и (или) нарушением процесса сперматогенеза. Установлено, что гормоны-андрогены и их главный представитель — тестостерон имеют основополагающее значение для раз-

вития и сохранения репродуктивно-сексуальной функций организма мужчин. В свою очередь, низкий уровень гормона тестостерона способен привести к значимым расстройствам мужской половой системы. В дальнейшем это может обуславливать снижение фертильности, недостаточное развитие мышечной массы и минерализации костной ткани, сексуальную дисфункцию, нарушения в жировом обмене, а также в когнитивной сфере.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Снижение уровня тестостерона сопровождается и естественный процесс старения, который часто ассоциирован с рядом хронических нозологий [1].

В последние годы клиническая значимость мужского гипогонадизма увеличилась, и связано это, в том числе, с широтой распространенности таких коморбидных состояний, как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни системы кровообращения, остеопороз [2]. Медико-социальный аспект значимости проблемы возрастного гипогонадизма обусловлен быстрым увеличением доли пожилых мужчин в глобальной структуре населения. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире число мужчин старше 65 лет в 2000 г. составляло 400 млн, к 2025 г. прогнозируется его увеличение вдвое, а в 2050 г. этот показатель уже может достичь уровня более 2 млрд человек [3].

С клинической точки зрения несомненная актуальность проблемы мужского гипогонадизма обусловлена трудностью установления данной патологии в связи с неспецифичностью проявлений и наличием множества клинических «масок». Помимо своевременной диагностики, на сегодняшний день для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни мужчин, в том числе пожилого возраста, актуальнейшей задачей лечебной, и особенно превентивной, медицины во всем мире является назначение адекватной тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) [4].

Значительное расширение сведений о синдроме возрастного андрогенного дефицита вызвало рост числа назначений тестостерона не только у мужчин с «классическими» формами гипогонадизма, но и при относительно неспецифических симптомах (общая слабость, снижение работоспособности, избыточный вес и др.). Неуклонно увеличивающаяся частота применения андрогенов закономерно обусловила потребность в разработке соответствующих клинических рекомендаций для практических врачей и публикаций экспертных мнений специалистов, касающихся профиля «эффективность-безопасность» фармакотерапии андрогенами и при так называемом «классическом» гипогонадизме, и в случае возрастассоциированного дефицита половых стероидов.

Данная ситуация, с одной стороны, требует разработки и становления системы государственного контроля за реализацией тестостеронсодержащих лекарственных препаратов (ЛП), а с другой — взвешенного подхода к выбору их оптимальной лекарственной формы [2].

Лекарственные формы тестостерона: от истории до современных возможностей

Основоположником андрогензаместительной терапии является французский физиолог и невролог Ч. Э. Брун-Секар (1817–1894 гг.). После серии длительных опытов на самом себе (подкожные инъекции экстрактов половых желез животных), обнаружив ряд положительных результатов (значительное улучшение самочувствия, прилив сил, увеличение выносливости, рост мышечной массы), он выдвинул гипотезу о том, что формирование «слабости» у мужчин пожилого возраста обусловлено гипофункцией семенников. В последующем работы ученого послужили научной базой для более крупных исследований.

Однако процесс выделения и синтеза тестостерона, ввиду его достаточно сложной молекулярной структуры,

проходил медленно. Лишь в 1931 г. немецкий биохимик А.Ф.И. Бутенандт выполнил экстракцию (из мочи человека) и изучил строение андростерона и дегидроэпиандростерона, а затем — осуществил синтез тестостерона. По сути, это открытие и послужило началом «гонки стероидных вооружений». Через некоторое время химики из Швеции Л. Ружичка и А. Ветштейн сообщили о получении ими тестостерона из холестерина. В 1934 г. Э. Лагеру удалось выделить кристаллический тестостерон из семенных быка. Но производство ЛП тестостерона в промышленных масштабах стало возможным лишь при активной поддержке и вовлеченности таких крупнейших фармацевтических компаний того времени, как Schering (Германия), Organon (Нидерланды), Ciba (Швейцария), которые, признав значимым потенциал данного направления, в середине 30-х гг. XX века приступили к масштабным исследованиям половых стероидов и разработке подходов к их клиническому использованию.

Вскоре в мировую практику был внедрен первый андроген — тестостерона пропионат, после чего началась «эпоха» широкомасштабного применения ЛП андрогенов, а период в истории стероидной химии с начала 1930-х до середины 1950-х гг. стал называться «золотым веком». Результаты многих исследований показали, что соли тестостерона — это не только эффективные средства для проведения заместительной терапии андрогендефицитных состояний, но и сильные индукторы развития мышечной ткани и повышения уровня качества жизни пациентов.

История ТЗТ знает разнообразные молекулярные модификации тестостерона. Например, алкилирование в 17α-положении (метилтестостерон, флуоксиместерон) предупреждало активное разрушение андрогена в гепатоцитах, однако ввиду значительной гепатотоксичности обозначенные ЛП в современной клинической практике не используются.

В свою очередь, эстерификация 17β-гидроксильной группы в молекуле тестостерона аналогично алкилированию увеличивает период его полувыведения ($T_{1/2}$), но не ассоциирована с гепатотоксичностью. Чем больше длина боковой алифатической цепи, тем ниже скорость абсорбции тестостерона из места его введения, в связи с чем такая молекулярная модификация повышает липофильность вещества и открывает возможности для его внутримышечного введения в форме масляного раствора. При этом тестостерона пропионат, тестостерона энантат, тестостерона ундеканат и другие эфиры тестостерона в плазме крови, подобно самому тестостерону, имеют небольшой $T_{1/2}$ [5].

Впервые ЛП для проведения ТЗТ начали использовать в 1940-х годах в виде подкожных депо-форм (имплантаты, гранулы), способных длительно поддерживать постоянную концентрацию андрогена в плазме крови.

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке существует довольно широкий арсенал тестостеронсодержащих лекарственных форм: таблетированные (кратковременного и пролонгированного действия), инъекционные для внутримышечного введения, медленно высвобождающиеся формы-имплантаты длительного действия, трансдермальные формы. Однако ни инъекционные, ни пероральные, ни трансдермальные формы не способны на 100% воспроизвести циркадный ритм эндогенного тестостерона в семенниках [3].

Ундеканат тестостерона

Ундеканат тестостерона — наиболее широко используемая и самая безопасная система пероральной доставки. Данное лекарственное средство редко вызывает рост уровня тестостерона выше среднего, и поэтому его применение нечасто связано с развитием нежелательных лекарственных реакций. При приеме внутрь абсорбция во многом зависит от одновременного употребления жирной пищи. Ундеканат тестостерона также доступен в виде раствора для внутримышечных инъекций длительного действия (с интервалом до 3 мес). Этот долгий период действия обеспечивает нормальную концентрацию тестостерона в сыворотке на весь период. Поскольку после введения этого ЛП уровень тестостерона на протяжении 3 мес поддерживается в физиологических пределах без спорадических «волн» повышения и снижения его концентрации, именно такой режим имеет фармакотерапевтическое преимущество перед другими схемами ТЗТ, включающими около 22 инъекций в год. Однако относительно длительный $T_{1/2}$ может вызвать трудности при развитии лекарственных осложнений.

На основе растительного масла (из семян зеленого чайного дерева) был разработан инъекционный ЛП тестостерона ундеканата пролонгированного действия, апробированный в Китае на пациентах с гипогонадизмом, получавших его в дозе 500 мг ежемесячно. Но значительный объем инъекции (8 мл) обуславливал технические трудности для его внутримышечного введения.

Позднее была разработана усовершенствованная форма для депо-тестостерона, что сделало возможным достижение дозы 250 мг тестостерона ундеканата в 1 мл масляного раствора. Таким образом, была получена современная его форма — 4 мл масляного раствора (бензилбензоат и рафинированное касторовое масло) с 1000 мг тестостерона ундеканата. Первые постмаркетинговые исследования данного ЛП были выполнены в Финляндии в конце 2003 г., и уже в 2004 г. он появился в Латинской Америке, Азии и Европе. Весной 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) зарегистрировало еще один инъекционный депо-препарат тестостерона — ампула по 3 мл масляного раствора с 750 мг тестостерона ундеканата [3, 4, 6].

Ципионат и энантат тестостерона

Наиболее широко применяемыми ЛП тестостерона для инъекционной компенсации гипогонадизма являются эфиры — тестостерона энантат или тестостерона ципионат, вводимые в режимах по 150–200 мг в/м 1 раз в 2 нед или 75–100 мг в/м 1 раз в 7–10 дней. Однако применение данных ЛП зачастую ассоциировано с колебаниями уровня тестостерона в сыворотке от высоких до субнормальных уровней и, следовательно, чередованиями периодов благополучия с фазами неудовлетворительного клинического ответа. Кроме этого, использование этих ЛП связано с повышенной частотой эритроцитоза [3, 4].

Трансдермальный тестостерон

Для трансдермального применения тестостерона разработаны различные гели (андрогель, тестогель), обеспечивающие равновесный транспорт андрогена в течение суток после аппликации с ростом его плазмен-

ной концентрации начиная с первого часа после нанесения на кожу плеча, надплечья или живота. При использовании трансдермальной формы суточные колебания уровня тестостерона имеют амплитуду, аналогичную циркадным ритмам эндогенного тестостерона, но при этом отсутствуют супрафизиологические пики, характерные для инъекционных лекарственных форм, что является значимым преимуществом геля. Общие побочные эффекты включают раздражение кожи в месте применения, необходимость сбривать волосы (пластыри), а также риск вторичной контактной передачи, контактную кожную реакцию (гель), если не приняты соответствующие меры предосторожности.

В последнее время все большую популярность набирает местное нанесение тестостерона 2% на подмышечные впадины: продемонстрирован безопасный и эффективный профиль в многонациональном открытом клиническом исследовании и был одобрен в США и Европе [3, 4, 6].

На территории РФ зарегистрирован 1% гель для наружного применения по 5 г в однодозовых пакетах или 75 г (60 доз по 1,25 г) в пластиковом флаконе с помпой-дозатором [2].

Применение трансдермальных 1–2% форм тестостерона на сегодняшний день является наиболее приоритетным направлением ТЗТ [7].

Сублингвальный и буккальный тестостерон

ЛП тестостерона для сублингвального и буккального введения являются эффективными и хорошо переносимыми системами доставки, которые могут обеспечить быстрое и равномерное достижение физиологического уровня тестостерона при ежедневном приеме. Однако они имеют неприятный вкус, а их прием зачастую сопровождается воспалением, жжением, дискомфортом в ротовой полости [4, 6].

Подкожные депо тестостерона

Подкожные депо необходимо имплантировать каждые 5–7 мес и обеспечивать длительный период действия без значительных колебаний уровня тестостерона в сыворотке крови. Риск, связанный с такой системой доставки, заключается в инфекциях и экстрезии, которые могут происходить до 10% случаев. Болезненность процесса имплантации и высокий риск отторжения ограничили использование этой формы [4, 6].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕСТОСТЕРОНЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В 2018 г. и Международное Эндокринологическое Общество (ENDO), и Американская Урологическая Ассоциация (AUA) опубликовали клинические рекомендации по ведению пациентов с низким уровнем тестостерона. Во многом эти два руководящих документа схожи, но имеется и ряд разногласий. В настоящее время для установления диагноза гипогонадизма неоспоримыми являются необходимость оценки клинической картины и лабораторное подтверждение стойкого характера уменьшения концентрации тестостерона в утренней сыворотке (как минимум двукратно [8, 9], а по некоторым рекомендациям — трехкратно [10]), что полностью

согласуется с представленным на рассмотрение рецензентам руководством Российской Эндокринологической Ассоциации (РАЭ) (Проект клинических рекомендаций от 2021 г.) [11]. AUA определяет низкий уровень тестостерона как постоянное его снижение менее 300 нг/дл по данным двух обследований [8]. ENDO рекомендует считать за нижний предел нормального общего тестостерона уровень в 264 нг/дл (9,2 нмоль/л) [12]. Поскольку существует вариабельность чувствительности и специфичности анализов тестостерона, оба руководства рекомендуют использовать жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию ввиду ее наивысшей специфичности, чувствительности и точности [8, 12]. Согласно руководству РАЭ, уровень общего тестостерона 12,1 нмоль/л принят как пороговый для разграничения нормального состояния и потенциального дефицита. При уровне общего тестостерона в пределах 8–12 нмоль/л следует определить уровень андрогенсвязывающего глобулина с последующим расчетом свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого составляет 243 пмоль/л [11].

Рутинный скрининг не рекомендован по данным всех обсуждаемых руководств, и следует избегать обследования у мужчин, страдающих острыми заболеваниями, так как это может приводить к временному снижению уровня тестостерона [8, 11, 12]. ENDO также не рекомендует проводить скрининг и последующее лечение у мужчин старше 65 лет; однако если у мужчин этой возрастной группы наблюдаются симптомы, характерные для низкого уровня тестостерона и подтвержден стойкий характер его дефицита, могут быть предложены обследование и лечение на индивидуальной основе [12]. AUA и РАЭ не указывают никаких возрастных ограничений для инициации обследования и лечения [8, 11]. Последние рекомендуют проведение ежегодного скрининга у всех лиц мужского пола при наличии ожирения и сахарного диабета 2 типа независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений гипогонадизма [12]. Хотя указанные состояния могут приводить к снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, что может снизить концентрацию общего тестостерона до уровня ниже нормального, в то время как уровень свободного тестостерона может оставаться в пределах нормы [12], поэтому перед назначением лечения у таких пациентов крайне важно определять уровень свободного тестостерона.

Оба международных руководства демонстрируют необходимость измерения уровня тестостерона в сыворотке утром [8, 12]. Так, в руководстве AUA указывается, что у мужчин с традиционным режимом сна (с 22:00 до 6:00) пиковые значения тестостерона приходятся на 3–8 ч утра, при этом до 39% общего снижения приходится на первые 30 мин бодрствования [12]. В руководстве ENDO делается акцент на снижение уровня тестостерона под воздействием углеводов, что обуславливает важность ночного голодания и измерения проведения лабораторного обследования натошак [12]. Ни в одном из этих руководств не указываются временные интервалы для наиболее точного определения уровня тестостерона и нет рекомендаций для пациентов со сменным графиком работ, в том числе и по ночам. Согласно РАЭ, уровень тестостерона следует определять в крови, взя-

той натошак, утром, между 7 и 11 ч [11], в то же время авторы ежедневно обновляемого информационного ресурса по практической медицине UpToDate указывают временной интервал в 8–10 ч утра для забора крови [10].

Разногласия также касаются и подхода в отношении диагностики вторичного гипогонадизма (гипогонадотропного), распространенность которого больше в 5,7 раза по сравнению с первичным (гипергонадотропным) [12]. Оба международных руководства согласны с тем, что первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм требует заместительной терапии тестостероном. Различия начинаются с того, как оценивать мужчин с вторичным (гипогонадотропным) гипогонадизмом и управлять этим состоянием [8, 12].

Согласно руководству AUA и отечественным рекомендациям РАЭ, после определения низкого уровня тестостерона для дифференциальной диагностики формы гипогонадизма достаточно определения уровня только лютеинизирующего гормона (ЛГ). В случае его повышения на фоне низкого уровня тестостерона подтверждается диагноз первичной недостаточности тестостерона, и пациенту можно назначать ТЗТ. Если уровень ЛГ низкий, следует провести дополнительное тестирование для определения причины вторичного гипогонадизма [8, 11]. ENDO, в свою очередь, рекомендует проверять сывороточные ЛГ и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) уже вместе с определением уровня тестостерона во второй раз. Если уровни ЛГ и ФСГ низкие, следует выполнить обширное обследование для выявления причин вторичного гипогонадизма (гиперпролактинемия, травма головы, синдромы перегрузки железом, опухоли гипоталамуса или гипофиза и другие инфильтративные или деструктивные заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, а также генетические расстройства, связанные с недостаточностью гонадотропинов).

Перед началом ТЗТ принципиальное значение имеет определение индивидуальных показаний и противопоказаний к лечению. Так, иницировать терапию следует мужчинам с подтвержденным клиническим и биохимическим гипогонадизмом и отсутствием противопоказаний после обсуждения потенциальных преимуществ и рисков терапии, определения режима мониторинга терапии с обязательным привлечением пациента к принятию решений [8, 9, 11].

«Подводные камни» тестостеронзаместительной терапии

Что касается безопасности, то осторожность назначения ТЗТ у мужчин с риском рака простаты и исходным эритроцитозом указывается во всех упомянутых выше руководящих документах. РАЭ рекомендует избегать назначения ТЗТ пациентам с отягощенным онкологическим анамнезом (рак грудной, предстательной железы (ПЖ)), а также с тяжелой хронической сердечной недостаточностью до достижения компенсации и разрешения застоя [11]. ENDO среди противопоказаний к проведению ТЗТ указывает репродуктивные планы в ближайшем будущем (ввиду риска подавления сперматогенеза по принципу обратной отрицательной связи), злокачественные опухоли груди, простаты, повышенный уровень гематокрита, наличие у пациента выраженного синдрома обструктивного апноэ во сне, выраженных

симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, неконтролируемой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или инсульта в течение последних 6 мес или тромбофилии. Отдельно рекомендовано избегать назначения ТЗТ людям с сахарным диабетом 2 типа с целью улучшения гликемического контроля. Кроме того, в случае наличия у пациента пальпируемого узла или уплотнения в предстательной железе (ПЖ), уровня простатспецифического антигена (ПСА) >4 нг/мл или >3 нг/мл в сочетании с высоким риском рака ПЖ рекомендуется коллегиальный подход уролога и эндокринолога к принятию клинических решений [12].

Кроме оценки наличия прямых или косвенных противопоказаний к назначению ТЗТ важно оценивать и другие возможные риски индивидуально у каждого пациента.

Известно, что объем ПЖ и уровень ПСА в сыворотке повышаются в ответ на лечение экзогенным тестостероном [10], а риск рака ПЖ у гипогонадных мужчин меньше, чем у эугонадных. Однако данные, подтверждающие или опровергающие это предположение, на сегодняшний день ограничены [10, 13]. Тем не менее следует сохранять настороженность в отношении рака ПЖ после начала ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом как минимум так же, как и у эугонадных мужчин, не получающих тестостерон. Согласно рекомендациям ENDO, мужчинам старше 50 лет (или 40 лет, если они относятся к группе высокого риска) перед началом лечения тестостероном необходимо пройти обследование на предмет рака ПЖ, а затем повторное обследование через 3, 6 мес и 1 год после начала терапии. Пациента следует направить на консультацию к урологу, если имеется пальпируемый узел ПЖ или концентрация сывороточного ПСА (полученная дважды) повышается более чем на 1,4 нг/мл за любой годичный период или составляет >4 нг/мл.

Доброкачественная гиперплазия ПЖ — это тестостеронзависимое состояние, однако в настоящее время достаточные доказательства того, что экзогенный тестостерон повышает риск развития этой патологии или способствует усугублению имеющихся ранее симптомов нижних мочевых путей, отсутствуют [10, 14]. Более того, недавние исследования обнаружили связь между прогрессированием доброкачественной гиперплазии ПЖ и возрастным дефицитом тестостерона, а также благоприятным влиянием терапии тестостероном на симптомы нижних мочевых путей у гипогонадных мужчин [15–17].

Эритроцитоз является еще одним осложнением ТЗТ, часто наблюдающимся при использовании ЛП тестостерона короткого действия — эфиров тестостерона [6]. Известно, что повышенный уровень гематокрита напрямую связан с венозной тромбоэмболией [10]. В метаанализе трех плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых приняли участие в общей сложности 1543 участника, эритроцитоз отмечался у 16 мужчин в группе тестостерона по сравнению с одним человеком в группе плацебо [18], что определенно имеет клиническое значение и должно учитываться при применении препаратов тестостерона. Гематокрит следует измерять через 3, 6 мес после начала ТЗТ, а затем ежегодно. Если он превышает верхний предел нормы, необходимо искать возможную причину, а до тех пор уменьшить или отменить терапию. ENDO рекомендует прекратить лечение

при повышении гематокрита $\geq 54\%$ [9]. При этом если гематокрит нормализуется через 2 мес после отмены лечения, возможно продолжить прием, начав с более низкой дозы тестостерона. Если гематокрит остается повышенным даже при концентрации тестостерона на нижнем пределе нормального диапазона во время лечения тестостероном, пациента следует обследовать на наличие гипоксии и синдрома апноэ во сне [10].

По данным метаанализа 51 исследования, ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом не связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19], но важно учитывать, что указанное исследование имеет ряд ограничений (мужчины относятся к разным возрастным группам и имеют исходно различный сердечно-сосудистый риск), а другие, более свежие данные вызывают обеспокоенность по поводу возможного повышенного сердечно-сосудистого риска среди некоторых групп мужчин, получающих ТЗТ [20–23]. Кроме того, есть данные, указывающие на то, что путь введения тестостерона может быть связан с сердечно-сосудистым риском. В ретроспективном анализе трех баз данных, в которые вошли более 544 000 мужчин, получающих инъекционные препараты тестостерона, был обнаружен более высокий риск инфаркта миокарда (относительный риск — ОР 1,30; 95% доверительный интервал — ДИ 1,18–1,45) и инсульта (ОР 1,21; 95% ДИ 1,10–1,32), но не венозной тромбоэмболии (ОР 0,92) по сравнению с группой мужчин, использовавших гели тестостерона [24]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США вместе с ENDO высказали опасения о том, что терапия тестостероном может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, и обязали производителей внести соответствующие предостережения в инструкции к ЛП [25].

В настоящее время очень важно инициировать ТЗТ только мужчинам с клинически выраженным гипогонадизмом, подтвержденным лабораторно по результатам концентрации тестостерона в утренней сыворотке (дважды, а по некоторым рекомендациям — трижды). Благоприятные эффекты ТЗТ у этих мужчин очевидны, и причин подозревать, что повышение уровня тестостерона в сыворотке до нормального уровня увеличит риски выше нормы, нет.

КАКУЮ ФОРМУ ТЕСТОСТЕРОНА ВЫБРАТЬ?

Для сравнительного анализа профиля безопасности инъекционных и гелевых форм ЛП тестостерона было проведено исследование, в которое были включены почти 545 тыс. больных: 55,8% — применяли трансдермальные формы (гели), 37,4% — инъекции, 6,9% — пластыри. В результате было показано, что применение инъекционных форм по сравнению с гелевыми связано с достоверным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, возможно, за счет более выраженного влияния масляных растворов на уровень гемоглобина, гематокрита и артериального давления. Определенное значение имеют также супрафизиологические концентрации тестостерона в отсутствие сохранения циркадных ритмов [5].

В метаанализе 48 плацебо-контролируемых исследований, в которых изучались результаты терапии тестостероном среди различных групп мужчин, было

обнаружено, что трансдермальные ЛП тестостерона, по сравнению с парентеральными, значительно снижают гликемию ($p < 0,01$) [26].

Существует больший риск эритроцитоза с более высоким максимальным пиком уровней тестостерона при внутримышечных инъекциях по сравнению с трансдермальными ЛП [27]. В небольшом числе случаев сообщалось о кашле сразу после внутримышечной инъекции, и предполагалось, что это связано с микроэмболией транспортно средства (масла) в легкие, но без гистологических доказательств [28]. ТЗТ не повышает уровень ПСА у мужчин, получающих лечение от гипогонадизма, за исключением внутримышечного введения, хотя в этом случае увеличение ПСА минимально [29].

Следует отметить, что, несмотря на совершенствование диагностики андрогенного дефицита, подходов к своевременному назначению ТЗТ, а также доступность ЛП тестостерона, у части больных уровень тестостерона не достигает целевых значений. Зачастую это обусловлено несоблюдением пациентами режима ТЗТ, низким уровнем комплаентности ввиду неудобства использования или плохой переносимости (в первую очередь в связи с выраженными колебаниями уровня тестостерона) ЛП для внутримышечных инъекций [2].

По данным исследований, в аспекте предпочтений пациентов относительно лекарственной формы тестостерона при заместительной терапии, проанализированных Szeinbach S.L. и Qaseem A. и соавт., 53% пациентов, получавших лечение тестостероном, выбрали инъекционный препарат, в основном из-за меньшей стоимости. Однако в других исследованиях были проанализированы предпочтения среди пациентов, которые применяют ТЗТ более чем 1 мес, в ходе которых обнаружено, что большинство (71% больных) предпочитают гель или пластырь вместо инъекции по причине удобства, простоты использования [30–33].

По мере накопления сведений о значимости дефицита тестостерона в патогенезе различных нозологий все чаще рассматривается вопрос целесообразности использования трансдермального геля тестостерона off label. Полученные положительные результаты относительно его применения у трансгендерных мужчин, у детей с конституционной задержкой роста, конечно, пока не могут быть рекомендованы для широкого использования в рутинной клинической практике, однако, безусловно, являются интересными в перспективе дальнейшего научно-практического поиска [2, 34]. В настоящее время многими авторитетными организациями и медицинскими сообществами, занимающимися проблемами андрогенного дефицита, в частности Европейской ассоциацией урологов (EAU), Международным обществом по изучению вопросов старения и здоровья мужчин (ISSAM), ENDO, PAЭ, признано, что на первом этапе ТЗТ следует отдавать предпочтение ЛП короткого действия, позволяющим экстренно прекратить фармакотерапию при появлении нежелательных лекарственных реакций. К таковым ЛП относится 1% гель тестостерона (Андрогель), обеспечивающий равновесную концентрацию тестостерона без супрафизиологических колебаний [5].

Однако современные пероральные формы тестостерона потенциально могут в скором времени составить конкуренцию трансдермальным. До недавнего времени для

практического применения были доступны лишь 17- α -аликированные андрогены (в частности, метилтестостерон), имеющие далекий от совершенства профиль «эффективность-безопасность», в связи с чем не получившие широкого распространения для лечения гипогонадизма. При этом с точки зрения фундаментальной фармакологии пероральные формы тестостерона удобны, просты в использовании и лишены таких стандартных для других форм проблем, как болезненность инъекций, сыпь и другие кожные реакции, контакт (перенос) лекарственного средства с партнером/ребенком. Поэтому разработка новых пероральных тестостеронсодержащих ЛП продолжалась.

Новый виток в развитии ТЗТ произошел в последние 2–3 года после обнаружения результатов исследований нового высокобиодоступного перорального ундеканата тестостерона. Его особенностью является аутоэмульгация. Такая форма тестостерона находится в составе самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства, что обеспечивает абсорбцию эфиров тестостерона в лимфатическую систему кишечника, тем самым избегая эффекта первого прохождения через печень. Кроме того, этот состав обеспечивает абсорбцию после перорального приема с обычной едой, в отличие от пищи с высоким содержанием жира, необходимой для предшествующих форм [35]. В 2019 г. FDA одобрило препарат Jatenzo, а в 2020 г. предварительное одобрение получил еще один биодоступный пероральный ЛП тестостерона — Tlando, который получил окончательное разрешение к применению в 2022 г., по окончании срока эксклюзивности для Jatenzo.

Ряд исследований уже показал эффективность и удобство этих пероральных форм. Эта форма тестостерона ундеканата (например, препарат JATENZO) приводит к адекватным уровням тестостерона в сыворотке в пределах физиологического диапазона при меньших дозировках и меньшей кратности приема, чем у ранних пероральных форм (например, Андриола) [36, 37]. В исследованиях Tlando также было показано, что он может обеспечить ТЗТ без многократного титрования дозы, что потенциально улучшает комплаентность [38–40]. В другом клиническом исследовании оценивалось влияние нового перорального ЛП тестостерона на функции сердечно-сосудистой системы. В результате у участников исследования с артериальной гипертензией в анамнезе, получавших антигипертензивную терапию, и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось большее увеличение как артериального давления, так и частоты сердечных сокращений в амбулаторных условиях на фоне приема тестостерона ундеканата в дозе от 100 мг один раз в день до 400 мг два раза в день, чем у тех, у кого не было этих 2 сопутствующих заболеваний. У мужчин с гипогонадизмом, которые не получали антигипертензивные препараты, наблюдались незначительные изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений [41].

Кроме этого, пероральное лечение тестостерона ундеканатом может быть использовано в качестве эффективной и безопасной альтернативы терапии при гипогонадизме в странах, где наружные формы дигидротестостерона недоступны [42].

Исследования новых пероральных форм тестостерона продолжаются. В частности, по оценке

удовлетворенности пациентов препаратом Jatenzo по сравнению с другими формами терапии тестостероном [43], эффективности ундеканата с последующим применением энзалутамида в качестве терапии для мужчин с метастатическим раком ПЖ [44], лечению гипогонадизма при сопутствующем заболевании почек [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку старение населения приводит к увеличению доли пожилых людей во всем мире, общая распространенность сопутствующих заболеваний, которые повышают риск мужского гипогонадизма, вероятно, возрастает, и бремя этого состояния и сопутствующих заболеваний, связанных с ним, станет больше. Поэтому необходимо рассмотреть доступные варианты лечения мужского гипогонадизма, особенно те, которые также могут обеспечить дополнительные преимущества с точки зрения снижения влияния сопутствующих заболеваний. Такие варианты включают ТЗТ, которая, как было показано, облегчает клиническую, экономическую и гуманистическую нагрузку, связанную с этими состояниями. Среди преимуществ — облегчение симптомов, повышение либидо, мышечной силы, нормализация плотности костей, о которых сообщают пациенты и которые сохраняются в долгосрочной перспективе. Ограничения включают мониторинг параметров ПЖ, который может потребоваться во время лечения, а также негативное влияние на мужскую фертильность и эритроцитоз.

Резюмируя все вышесказанное, можно заключить, что приоритет современной ТЗТ при гипогонадизме у мужчин продолжают составлять трансдермальные формы тестостерона. Для 1% геля тестостерона к настоящему времени уже накоплены убедительные данные,

доказывающие наличие у него благоприятного профиля «эффективность-безопасность». На фоне ТЗТ данным ЛП становится возможным достижение и поддержание целевого уровня тестостерона в плазме крови без риска его супрафизиологических пиков, обеспечивающего клинически значимый регресс признаков гипогонадизма (улучшение эректильной функции, полового влечения) и улучшение качества жизни пациентов на фоне низкого риска развития побочных эффектов.

Новой «волной» в ТЗТ может стать применение биодоступных пероральных форм ундеканата тестостерона, однако оценка их эффективности и безопасности требует дальнейших исследований. В данном аспекте крайне важно, чтобы на фоне простоты и удобства использования этих форм не были недооценены потенциальные нежелательные лекарственные реакции (в частности, сердечно-сосудистые риски). Поэтому, на наш взгляд, пока говорить о таких ЛП как первой линии ТЗТ при гипогонадизме у мужчин было бы преждевременно.

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 участвовали в формировании концепции работы, поиске, анализе и отборе источников информации, написании 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. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5 — С. 60-71. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, et al. Clinical guide diagnosis and treatment gipogonadism (geficit of testosterone). The project. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):60-71. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20156560-71>
2. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Использование трансдермальных тестостеронсодержащих гелей для коррекции эндокринной патологии в свете доказательной медицины // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. — 2019. — Т. 3. — №10-2. — С. 96-100. [Demidova TYu, Skuridina DV. Testosterone transdermal gels for endocrine disorders from the viewpoint of evidence-based medicine. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2019;3(10-2):96-100. (In Russ.)].
3. Тишковский С.В., Никонова Л.В. Мужской гипогонадизм: особенности диагностики и лечения // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. — 2021. — Т. 2. — № 77. — С. 41-48. [Tischovskii SV, Nikonova LV. Male hypogonadism: features of diagnosis and treatment. *Lechebnoe delo: nauchno-practicheskii gurnal*. 2021;2(77):41-48. (In Russ.)].
4. Dohle (Chair) GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, et al. *EAU Guidelines on Male Hypogonadism*. European Association of Urology; 2016. 26 p.
5. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронзаместительной терапии. Новые формы — новые возможности // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2017. — Т. 2. — №19. — С. 55-65 [Ametov AS, Pashova EYu. Testosterone therapy evolution. New preparations — new benefits. *Endocrinologia: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017;2(19):55-65. (In Russ.)].
6. Калинин С.Ю., Тюзиков И. А., Ворслов Л.О., и др. Пролонгированная инъекционная форма тестостерона ундеканата для лечения мужского гипогонадизма: опыт 10-летнего клинического применения — от истории создания до современной доказательной базы эффективности и безопасности // *Эффективная фармакотерапия*. — 2015. — №35. — С. 24-33. [Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Vorslov LO, et al. A Prolonged Release Injectable Testosterone Undecanoate for Treatment of Male Hypogonadism: a 10-Year Experience of Clinical Usage — from a Story of Development to the Modern Evidence-Based Efficacy and Safety. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;35:24-33. (In Russ.)].
7. Arver S, Stief C, de la Rosette J, et al. A new 2% testosterone gel formulation: a comparison with currently available topical preparations. *Andrology*. 2018;6(3):396-407. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12487>
8. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>
9. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-1744. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00229>
10. Snyder PJ. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. *UpToDate* [Internet]. 2022. [cited 2022 Jun 01] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-male-hypogonadism#>

11. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 496-507. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496-507. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12817>
12. Yeap BB, Wu FCW. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):56-65. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13888>
13. Моргенталер А., Цицман М., Трейш А.М., и др. Фундаментальные концепции, относящиеся к вопросам дефицита тестостерона и его лечения: консенсусные рекомендации группы международных экспертов // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т.13. — №3. — С. 15-31. [Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, et al. The consensus recommendations of a group of international experts on the fundamental concepts related to the issues of testosterone deficiency and its treatment. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):15-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016315-31>
14. Ефремов Е.А., Красняк С.С. Возможные риски при терапии тестостероном // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2017. — Т. 1. — №1. — С. 90-96. [Efremov EA, Krasnyak SS. Vozmozhnye riski pri terapii testosteronom. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2017;1(1):90-96. (In Russ.)].
15. Yassin A, Nettleship JE, Talib RA, et al. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *Aging Male*. 2016;19(1):64-69. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1126573>
16. Favilla V, Cimino S, Castelli T, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2010;106(11):1700-1703. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09459.x>
17. Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, et al. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int*. 2010;105(11):1554-1559. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09090.x>
18. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, et al. The Efficacy and Adverse Events of Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1745-1754. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00404>
19. Fernández-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/jc.2009-2575>
20. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-624. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>
21. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-716. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21043>
22. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, et al. Efficacy and Safety of Testosterone Treatment in Men: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):105-118. doi: <https://doi.org/10.7326/M19-0830>
23. Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(3):526-540. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.760>
24. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, et al. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1187. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1573>
25. Petering RC, Brooks NA. Testosterone Therapy: Review of Clinical Applications. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):441-449.
26. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R99-R116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0262>
27. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, et al. Association of Testosterone Therapy With Risk of Venous Thromboembolism Among Men With and Without Hypogonadism. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):190-197. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5135>
28. Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(9):1247-1264. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.913022>
29. Kang D-Y, Li H-J. The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate-Specific Antigen (PSA) Levels in Men Being Treated for Hypogonadism. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(3):e410. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000410>
30. Szeinbach SL, Enrique Seoane-Vazquez, Summers KH. Development of a men's Preference for Testosterone Replacement Therapy (P-TRT) instrument. *Patient Prefer Adherence*. 2012;94(3):631. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S35840>
31. Qaseem A, Horwath CA, Vijan S, et al. Testosterone Treatment in Adult Men With Age-Related Low Testosterone: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):126. doi: <https://doi.org/10.7326/M19-0882>
32. Liu J-D, Wu Y-Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(18):2229-2236. doi: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000407>
33. Yeo S, Holl K, Peñaherrera N, et al. Burden of Male Hypogonadism and Major Comorbidities, and the Clinical, Economic, and Humanistic Benefits of Testosterone Therapy: A Narrative Review. *Clin Outcomes Res*. 2021;13(2):31-38. doi: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S285434>
34. Фадеева Е.А. Эффективность заместительной гормональной терапии у мальчиков с гипогонадизмом // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2016. — №5. — С. 814. [Fadeeva EA. Efficiency of hormonal replacement therapy in boys with hypogonadism. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;5:814 (In Russ.)].
35. Swerdloff RS, Wang C, White WB, et al. A New Oral Testosterone Undecanoate Formulation Restores Testosterone to Normal Concentrations in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2515-2531. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa238>
36. Patel M, Muthigi A, Ramasamy R. JATENZO®. Challenges in the development of oral testosterone. *Int J Impot Res*. 2021;105(8):2515-2531. doi: <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00461-4>
37. Newell-Price J, Huatan H, Quirke J, et al. An oral lipidic native testosterone formulation that is absorbed independent of food. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(5):607-615. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0606>
38. DelConte A, Papangkorn K, Kim K, et al. A new oral testosterone (TLANDO) treatment regimen without dose titration requirement for male hypogonadism. *Andrology*. 2022;10(4):669-676. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13153>
39. Bruno BJ, Vangara K, Kim K, et al. TLANDO, a Novel Oral TRT, Improves Sexual and Mental Domain Outcomes in Hypogonadal Men. *J Endocr Soc*. 2021;5(S1):A495-A496. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1012>
40. Papangkorn K, Vangara K, Bruno BJ, et al. Efficacy and Safety of TLANDO, A Novel Oral Easy to Prescribe and Use TRT Option. *J Endocr Soc*. 2021;5(S1):A486-A486. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.994>
41. White WB, Bernstein JS, Rittmaster R, et al. Effects of the oral testosterone undecanoate Kyzatex™ on ambulatory blood pressure in hypogonadal men. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(7):1420-1430. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.14297>
42. Saenger P, Steiner M. Oral testosterone undecanoate is an effective treatment for micropenis therapy. *Pediatr Investig*. 2021;5(4):323-324. doi: <https://doi.org/10.1002/ped4.12304>
43. Manuel ML. Patient Satisfaction After Switching to Oral Testosterone Undecanoate. [Internet]. 2022. [cited 2022 Aug 01] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04983940?term=Oral+Testosterone+Undecanoate&draw=3&rank=12>
44. Denmeade S, Sullivan R. Safety and Efficacy of Oral Testosterone Undecanoate Followed by Enzalutamide as Therapy for Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. [Internet]. 2022. [cited 2022 Aug 01] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081193?term=Oral+Testosterone+Undecanoate&draw=3&rank=11>
45. Dhindsa S, Newman J. Testosterone Treatment in Men With Chronic Kidney Disease. [Internet]. 2022. [cited 2022 Aug 01] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249634?term=Oral+Testosterone+Undecanoate&draw=4&rank=28>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Волкова Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор [**Natalya I. Volkova**, MD, PhD, Professor]; адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 [address: Rostov-on-Don, Nachichevansky street, 29]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; eLibrary SPIN: 3146-8337; e-mail: n_i_volkova@mail.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент [Andrey V. Safronenko, MD, PhD, Associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; eLibrary SPIN: 3448-9574; e-mail: andrejsaf@mail.ru

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н., доцент [Elena V. Gantsgorn, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; eLibrary SPIN: 4797-6070; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Дегтярева Юлия Сергеевна, аспирант [Yuliya S. Degtyareva, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>; eLibrary SPIN: 8935-5325; e-mail: yu.s.degtyareva@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова Н.И., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Дегтярева Ю.С. Клинико-фармакологические основы применения лекарственных препаратов тестостерона для заместительной гормональной терапии при гипогонадизме у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 233-241. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12850>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova NI, Safronenko AV, Gantsgorn EV, Degtyareva YuS. Clinical and pharmacological basis of the use of testosterone drugs for hormonal replacement therapy for hypogonadism in men. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):233-241. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12850>

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>**