

Можирение и метаболизм

4

Новости

5

Научные
исследования

58

Научные
обзоры

79

Клинические
случаи



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ 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 2022	1.1
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2022	1,779

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: 117292, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Доровских А.В.
E-mail: omet@endojournals.ru

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

Литературный редактор,
корректор: Н.П. Тарасова
Вёрстка и оформление: Тюрина А.И.
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 06.03.2024 г.
Подписано в печать 29.03.2024 г.
Формат 60x90/8
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:
сэр Джон Лавери, «Весна», 1941

© ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава
России, 2024

Ожирение и метаболизм

Том 21, №1

Январь-Март

2024

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)
Полужтков 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)
Мицич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

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

Obesity and metabolism

Vol. 21, Issue 1 January-March 2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

SCOPUS metrics	CiteScore 2022	1.1
	SJR 2022	0,155 (Q4)
	SNIP 2022	0.388

Scopus coverage years: from 2016 to 2021

CONTACTS:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia

Online version editorial manager: Anna V. Dorovskikh
E-mail: omet@endojournals.ru

PRINTING HOUSE

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

Copyeditor, proofreader: Tarasova N.P.
Layout editor: Tyurina A.I.

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>
☎18351 - 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:
Sir John Lavery, "Spring", 1941

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)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
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)
Vorohobina 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

НОВОСТИ		NEWS	
20 ЛЕТ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМУ ЖУРНАЛУ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»		4	OBSESITY AND METABOLISM JOURNAL: 20th ANNIVERSARY
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
ПРОБА С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА И ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ: ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ		5	THE 3% HYPERTONIC SALINE INFUSION TEST FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIABETES INSIPIDUS AND PRIMARY POLYDIPSIA: ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC ACCURACY
Н.Н. Катамадзе, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, О.Ю. Реброва, Е.А. Трошина			Katamadze N.N., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Rebrova O.Yu., Troshina E.A.
АССОЦИАЦИИ УРОВНЕЙ АДИПОЦИТОКИНОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ 25–44 ЛЕТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ		14	ASSOCIATIONS OF ADIPOCYTOKINE AND METABOLIC HORMONE LEVELS IN YOUNG PEOPLE AGED 25–44 YEARS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ABDOMINAL OBESITY
Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Щербаклова, Е.М. Стахнева, В.С. Шрамко, С.В. Мустафина, А.Д. Худякова, Ю.И. Рагино			Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Mustafina S.V., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I.
ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ		24	EPICARDIAL FAT AND LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION
В.В. Мазур, Е.С. Мазур, Н.Д. Баженов, О.В. Нилова, Т.О. Николаева			Mazur V.V., Mazur E.S., Bazhenov N.D., Nilova O.V., Nikolaeva T.O.
СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ И МИОКИНОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА ПЕЧЕНОЧНОЙ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЛИПАЗЫ rs2070895 ПРИ ОЖИРЕНИИ		31	CONTENT OF ADIPOKINES AND MYOKINES IN THE BLOOD OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY WITH POLYMORPHISM OF THE GENE OF LIVER TRIACYLGLYCEROL LIPASE rs2070895
А.В. Шестопалов, В.В. Давыдов, Г.Ц. Туманян, Е.Д. Теплякова, Т.П. Шкурат, Е.В. Машкина, М.А. Шкурат, А.М. Гапонов, О.В. Борисенко, С.А. Румянцев			Shestopalov A.V., Davydov V.V., Tumanyan G.T., Teplyakova E.D., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Shkurat M.A., Gaponov A.M., Borisenko O.V., Rourniantsev S.A.
ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННЫХ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА		42	BODY MASS INDEX AS A POSSIBLE PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS DURING IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS THERAPY
А.А. Глибка, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина, К.А. Саранцева, Г.Ю. Харкевич, М.В. Волконский, А.Р. Елфимова			Glibka A.A., Mazurina N.V., Troshina E.A., Sarantseva K.A., Kharkevich G.Yu., Volkonskii M.V., Elfimova A.R.
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
ВЛИЯНИЕ САХАРОЗАМЕНИТЕЛЕЙ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ		58	THE EFFECT OF SWEETENERS ON CARBOHYDRATE METABOLISM, METABOLIC PARAMETERS AND INTESTINAL MICROBIOTA
Н.В. Силина, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова			Silina N.V., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A.
ОЖИРЕНИЕ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА		68	OBESITY AND THE NERVOUS SYSTEM
К.В. Антонова, М.М. Танашян, А.А. Раскуражев, Н.Е. Спрышков, А.А. Панина, О.В. Лагода, А.С. Аметов, Е.А. Трошина			Antonova K.V., Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Spryshkov N.E., Panina A.A., Lagoda O.V., Ametov A.S., Troshina E.A.
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS	
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ И ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА		79	A RARE CASE OF CO-OCCURRENCE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME AND CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA
А.С. Бондаренко, Е.О. Мамедова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко			Bondarenko A.S., Mamedova E.O., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.
СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ: ПРЕВЕНТИВНАЯ ГОНАДЕКТОМИЯ, «ЗА» И «ПРОТИВ»		85	ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: PREVENTIVE GONADECTOMY, PROS AND CONS
Е.А. Старостина, Н.В. Фролкина, С.М. Сеидова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина			Starostina E.A., Frolkova N.V., Seidova S.M., Przhialkovskaya E.G., Platonova N.M., Troshina E.A.
РЕМИССИЯ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА (РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ): ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ		92	REMISSION OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS (ARGININE VASOPRESSIN RESISTANCE): DESCRIPTION OF A RARE CLINICAL CASE
Р.М. Гусейнова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова			Guseinova R.M., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.

20 ЛЕТ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМУ ЖУРНАЛУ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»



**Обложка первого выпуска
«Ожирение и метаболизм»
Том 1, № 1 (2004)**

На обложке картина
Кустодиева Б.М.
«Купчиха за чаем», 1918 г.
(картины художников
на обложках стали
«визитной карточкой» журнала)

Достижения:

- **78 выпусков журнала**
1033 статьи
7359 цитирований в РИНЦ
- **39/284 место в ядре РИНЦ** по рейтингу Science index среди российских медицинских изданий
- **входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ**
- **индексация в Scopus** с 2016 г. по настоящее время

В преддверии 100-летнего юбилея Эндокринологического Национального Центра исполняется 20 лет с момента выхода в свет первого выпуска журнала «Ожирение и метаболизм».

Целью создания этого издания стала интеграция усилий широкого круга специалистов, направленных на изучение этиологии, патогенеза, ранней диагностики и определение оптимальной стратегии профилактики и терапии ожирения.

В течение 20 лет журнал с успехом выполняет свою миссию и продолжает объединять специалистов, занимающихся эндокринными заболеваниями и нарушениями метаболизма. Благодаря самоотверженной работе команды редакции, профессоров Татьяны Ивановны Романцовой, Екатерины Александровны Пигаровой, к.м.н. Светланы Александровны Бутровой, журнал развивается в соответствии с мировыми трендами и инновациями в сфере научно-издательской деятельности, остается уважаемым и привлекательным для читателей-специалистов и авторов по всему миру. С 2012 года журнал имеет электронный формат, с 2016-го входит в международную базу Scopus, его рейтинг и узнаваемость продолжают расти среди медицинского сообщества.

Уверен, что журнал сохранит и преумножит в будущем достигнутое и останется одним из ведущих изданий по вопросам эндокринологии. Так держать!

И.И. Дедов



Дедов Иван Иванович
Президент ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России,
член Президиума РАН, академик РАН,
Президент Российской ассоциации
эндокринологов, главный редактор
журнала



Мокрышева Наталья Георгиевна
Директор, член-корр. РАН



Мельниченко Галина Афанасьевна
Заместитель главного редактора



Дзеранова Лариса Константиновна
Заведующая редакцией



ПРОБА С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА И ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ: ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ



© Н.Н. Катамадзе^{1*}, Е.А. Пигарова¹, Л.К. Дзеранова¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Е.А. Трошина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка диагностической точности инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl по отношению к совокупности клинико-лабораторных данных (включая пробу с депривацией жидкости и данные МРТ) с целью дифференциальной диагностики НД (несахарный диабет) и ПП (первичная полидипсия).

Материалы и методы. Проведено интервенционное одномоментное исследование на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследование с сентября 2021-го по сентябрь 2023 г. было включено 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Всем пациентам были последовательно проведены два теста с осмотической стимуляцией: инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl и проба с депривацией жидкости. Оценивались нежелательные явления.

Результаты. По результатам анализа совокупности клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, результатов пробы с депривацией жидкости 48 пациентам (53%) поставлен заключительный диагноз: «НД», 42 (47%) пациентам — «ПП». Согласованность результатов двух проб является существенной — Каппа = 0,823, 95% ДИ (0,707; 0,939). Операционные характеристики инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl составили: ДЧ = 98% (95% ДИ: 89–100%), ДС = 98% (95% ДИ: 87–100%), ПЦПР = 98% (95% ДИ: 89–100%), ПЦОР = 98% (95% ДИ: 87–100%).

Озноб встречался статистически значимо чаще (31 vs. 12%), а выраженность головокружения и головной боли были больше на инфузионной пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl. Медиана продолжительности пробы с депривацией жидкости у пациентов составила 11 часов, инфузионной пробы с 3% раствором NaCl — 1,5 часа ($P < 0,001$).

Заключение. Инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl обладает высокой (98, 95% ДИ (92; 100%)) общей диагностической точностью по отношению к классической совокупности клинико-лабораторно-инструментальных данных пациентов (включающей пробу с депривацией жидкости). Важным преимуществом инфузионной пробы является ее небольшая продолжительность и, как следствие, лучшая переносимость и, вероятно, большая комплаентность, в то время как значимых отличий в возникновении нежелательных явлений при проведении проб выявлено не было.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: проба с сужением; инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором; несахарный диабет.

THE 3% HYPERTONIC SALINE INFUSION TEST FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIABETES INSIPIDUS AND PRIMARY POLYDIPSIA: ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC ACCURACY

© Nino N. Katamadze^{1*}, Ekaterina A. Pigarova¹, Larisa K. Dzeranova¹, Olga Yu. Rebrova^{1,2}, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

AIM: assessment of the diagnostic accuracy of a 3% hypertonic saline infusion test in relation to a set of clinical and laboratory data (including a water deprivation test and MRI data) for differential diagnoses of diabetes insipidus (DI) and primary polydipsia (PP).

METHODS: An interventional cross-sectional study was carried out at Endocrinology Research Centre From September 2021 to September 2023 ninety patients with polyuria-polydipsia syndrome were included. In order to assess the diagnostic characteristics, all the subjects underwent two tests with osmotic stimulation: a 3% hypertonic saline infusion test and a water deprivation test. Adverse events were assessed.

RESULTS: Based on the results of clinical, anamnestic, laboratory and instrumental data, and the results of a water deprivation test, a final diagnosis of DI was made in 48 (53%) patients and PP in 42 (47%) patients. The agreement between the two samples is significant — Kappa = 0.823, 95% CI (0.707, 0.939). The operational parameters of the 3% hypertonic saline infusion test are: sensitivity 98% (95% CI: 89%; 100%); specificity 98% (95% CI: 87%; 100%), positive and negative predictive values 98% (95% CI: 89%–100%) and 98% (95% CI: 87%–100%). Respectively. Chills occurred significantly more often (31% vs. 12%), and dizziness and headache were more pronounced during the 3% hypertonic saline infusion test. The median duration of the water deprivation test in patients was 11 hours, and median duration of 3% hypertonic saline infusion test was 1.5 hour ($P < 0.001$).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: The 3% hypertonic saline infusion test has a high overall diagnostic accuracy (98%; 95% CI 92% to 100%) in relation to the classical set of clinical, laboratory and instrumental data of patients (including a water deprivation test). However, it is important the advantage of the latter is its short duration and, as a consequence, better tolerability and probably better compliance, while no significant differences in adverse events frequencies during the tests were identified.

KEYWORDS: the 3% hypertonic saline infusion test; water deprivation test; diabetes insipidus.

ВВЕДЕНИЕ

Основными причинами синдрома полиурии-полидипсии являются абсолютный или относительный дефицит антидиуретического гормона (АДГ) и первичная полидипсия (ПП) [1].

Абсолютный дефицит АДГ (центральный несахарный диабет) может быть результатом различных состояний, нарушающих работу гипоталамо-гипофизарной системы, таких как травмы, опухоли, хирургические вмешательства, метастатическое поражение, воспалительные/аутоиммунные или гранулематозные заболевания, которые приводят к нарушению функции нейрогипофиза, в частности к повреждению крупноклеточных нейронов, продуцирующих АДГ [2]. Относительный дефицит АДГ (нефрогенный несахарный диабет) возникает вследствие отсутствия опосредованной аквапорином 2 (AQP2) реабсорбции воды в собирательных трубочках в результате генной мутации рецептора вазопрессина 2 типа (AVPR2), либо дефекта гена AQP2, а также побочного действия различных нефротоксических препаратов (чаще всего лития) или вследствие нарушений электролитного баланса (гиперкальциемии, гиперкальциурии или гипокалиемии) [3].

ПП характеризуется избыточным потреблением жидкости, что приводит к физиологическому подавлению секреции АДГ и активности AQP2 в почках [4]. Независимо от этиологии, все формы синдрома полиурии-полидипсии характеризуются увеличением объема мочевыделения более 40 мл/кг массы тела или более 3 л в течение 24 часов вследствие невозможности канальцевого аппарата почек сконцентрировать мочу [5].

Дифференциальная диагностика между несахарным диабетом (НД) (независимо от его патогенеза) и ПП крайне важна, поскольку некорректная стратегия лечения может повлечь нежелательные последствия для здоровья пациента вплоть до летального исхода, что связано преимущественно с диснатриемическими нарушениями [6].

После подтверждения гипотонической полиурии и сбора анамнеза клиническая картина и изменение лабораторных показателей могут предоставить полезные диагностические данные. Однако в подавляющем большинстве случаев лабораторные показатели, такие как осмотическая концентрация крови и мочи, имеют низкую диагностическую ценность, поскольку у пациентов с синдромом полиурии-полидипсии с сохраненным механизмом жажды биохимические параметры существенно не отличаются от таковых у здоровых добровольцев [7]. Чувство жажды вместе со следующими за ним потреблением жидкости и секрецией/действием АДГ являются основными механизмами поддержания осмотического гомеостаза. Поддержание нормальных электролитных показателей крови у пациентов с несахарным диабетом происходит путем приема большого, но адекватного потерям объема жидкости. При этом функциональные резервы организма также в большинстве случаев не допу-

скают развития водной интоксикации при избыточном потреблении жидкости у пациентов с ПП, что происходит благодаря резкому снижению секреции АДГ при снижении осмоляльности крови ниже пороговых величин и водному диурезу. Различия между НД центрального или нефрогенного генеза и ПП становятся очевидными только в условиях дегидратации, которая представляет собой естественный осмотический стимул для секреции АДГ.

На сегодняшний день методом диагностики НД (независимо от его патогенеза) считается проба с водной депривацией (*син.* проба с сухоедением), но применение ее, по данным Регистра пациентов с НД [7], отмечается только в 3,7% случаев. По-видимому, неприменение данной пробы обуславливает высокие цифры гипердиагностики заболевания, неправомерное назначение десмопрессина и, таким образом, развитие водной интоксикации, наблюдаемое у 14,6% пациентов [7].

Впервые протокол пробы с депривацией жидкости был представлен Miller M. и соавт. в 1970 г., однако протокол проведения и интерпретации результатов этой пробы не стандартизированы и варьируют в разных исследованиях. Fenske W. и соавт. оценивали чувствительность пробы к выявлению НД в 86–93%, к выявлению ПП — в 41–70% [8], однако эти исследования были методологически некорректными (результат пробы являлся частью референсного диагноза). Проба и в настоящее время имеет несколько протоколов выполнения, зависит от особенностей проведения и применения различных отрезных точек, а также характеризуется сравнительно плохой переносимостью пациентами, что не позволяет в существенной части случаев получить диагностически значимые результаты. В целом в литературе имеется ограниченное количество публикаций по данной пробе [6].

Инфузионная проба с 3-процентным гипертоническим раствором NaCl в качестве диагностического теста впервые применена в исследовании Fenske W. и соавт. в 2018 г., причем чувствительность и специфичность пробы в выявлении НД составила 93% (95% ДИ: 84; 98%) и 100% (95% ДИ: 96; 100%) соответственно [9]. Однако предложенный протокол предусматривает довольно высокий объем инфузии натрия хлорида, что приводит к высокой частоте побочных эффектов, связанных с ятрогенной гипернатриемией.

Таким образом, актуальна модификация протокола проведения инфузионной пробы и оценка ее диагностической точности в дифференциации НД и ПП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка диагностической точности инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl по отношению к совокупности клинико-лабораторных данных (включая пробу с депривацией жидкости и данных МРТ) с целью дифференциальной диагностики НД (E23.2) и ПП (E87.8).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 50 лет, с синдромом полиурии-полилипидии (объем потребляемой и выделяемой жидкости — более 3 литров или 40 мл на 1 кг массы тела в сутки).

Критерии исключения:

1. Беременность и период грудного вскармливания.
2. Концентрация Na в крови выше 145 ммоль/л.
3. Декомпенсация соматических заболеваний по мнению исследователя.

Набор пациентов выполнялся с сентября 2021-го по сентябрь 2023 гг. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Способ формирования выборки — сплошной.

Проведено интервенционное одномоментное исследование.

Выполнялся сбор клинико-anamnestических данных — жалоб, анамнеза основного заболевания, анамнеза жизни, наличия психиатрических заболеваний, перенесенных операций; проводилось биохимическое исследование крови и мочи (Na, осмоляльность крови, глюкоза, осмоляльность мочи).

Всем пациентам последовательно проведены сначала проба с депривацией жидкости, а затем — инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl. Разница во времени между двумя пробами составляла не менее 12 часов. Прием десмопрессина у пациентов с ранее установленным диагнозом «НД» был отменен за 24 часа. Маскирование результатов первой пробы при проведении второй пробы не выполнялось.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась всем пациентам не более чем за 3 месяца до включения в исследование.

Протокол пробы с водной депривацией

Проба начиналась в 00:00 часов, когда выполнялся анализ крови на осмоляльность и натрий, а также — при возможности получить образец мочи — анализ мочи на осмоляльность. Во время проведения пробы пациентам запрещался прием жидкости. Следующие анализы крови на осмоляльность и натрий, анализ мочи на осмоляльность проводились в 08:00. В начале пробы и с 08:00 каждый час пациент взвешивался, измерялся объем выделенной мочи и ее осмоляльность, проводился клинический осмотр пациента на выявление нежелательных явлений. Каждые 3 часа и/или в конце пробы (на пике обезвоживания) проводился забор крови для определения осмоляльности и натрия. Измерения АД и ЧСС проводились в 00:00, 08:00 и далее ежечасно на протяжении всего периода обезвоживания.

Критерии прекращения пробы:

- повышение осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг;
- повышение осмоляльности и/или натрия крови;
- потеря более 3% массы тела;
- объективно тяжелое состояние пациента (гипотония, гипертонический криз, нестерпимая жажда, сопровождаемая объективной сухостью слизистой рта).

Интерпретация результатов пробы

Положительный результат пробы, свидетельствующий о наличии ПП, определялся при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг с осмоляльностью и уровнем натрия крови в пределах референтного диапазона.

Отрицательный результат пробы, свидетельствующий о наличии НД, определялся при уровне натрия крови ≥ 145 ммоль/л при сопутствующей осмоляльности мочи < 600 мОсм/кг.

Регистрировалась продолжительность пробы.

Протокол инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl

Проведение пробы начиналось не позднее 11 часов утра. Исходно проводился анализ крови на осмоляльность и натрий. Далее осуществлялась инфузия 300 мл 3% гипертонического раствора NaCl. Инфузия проводилась следующим образом: болюсное введение 300 мл 3% гипертонического раствора NaCl — 150 мл в течение 10–15 минут (15 минут со скоростью 600 мл/час), затем со скоростью 300 мл/час — до 3 часов. Во время пробы каждые 30 минут проводился клинический осмотр пациента, измерение АД, ЧСС на выявление нежелательных явлений, анализ крови на натрий и осмоляльность, анализ мочи на осмоляльность.

Критерии остановки введения гипертонического раствора:

- содержание натрия в сыворотке крови > 150 ммоль/л;
- повышение осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг;
- выраженное объективно плохое самочувствие пациента (нестерпимая жажда, озноб, сильная головная боль, затуманенность сознания, тошнота).

После окончания пробы пациенту предлагалось потреблять воду в размере 30 мл/кг в течение 30 минут. Двум пациентам проводилась внутривенная инфузия 5% раствора глюкозы (гипотонический раствор) со скоростью 500 мл/час в течение 1 часа в связи с продолжающимся головокружением и нарастанием головной боли после окончания пробы.

Уровень Na крови дополнительно измерялся после завершения введения гипотонической жидкости с целью оценки возврата его уровня к нормальным значениям.

Интерпретация результатов пробы

Положительный результат пробы, свидетельствующий о наличии ПП, определялся при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг с уровнем натрия крови < 150 ммоль/л.

Отрицательный результат пробы, свидетельствующий о наличии НД, определялся при уровне натрия крови ≥ 150 ммоль/л при сопутствующей осмоляльности мочи < 600 мОсм/кг.

Регистрировалась продолжительность пробы.

Оценка нежелательных явлений

Нежелательные явления оценивались в течение обеих проб с помощью созданного нами индивидуального опросника, фиксирующего возникновение симптомов дегидратации: жажда, сухость во рту, озноб, головная боль, головокружение, туман перед глазами, слабость, потливость с указанием баллов выраженности нарушения с 0 (отсутствие) до 10 (максимально выраженное).

Также как нежелательное явление оценивался уровень Na крови >155 ммоль/л.

Постановка заключительного диагноза НД

Для постановки заключительного диагноза НД использовалась совокупность анамнестических данных пациента (наличие психических заболеваний, перенесенные операции, заболевания гипоталамо-гипофизарной области), данных МРТ (наличие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях, выявленная опухоль или инфильтративное образование гипоталамо-гипофизарной области, наличие кисты кармана Ратке), результатов пробы с депривацией жидкости (пробы с сухоедением) согласно клиническим рекомендациям (КР) [10]. Заключительный диагноз использовался как референсный тест для оценки диагностической точности инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Протокол №24 от 24.11.2021). Все авторы подтверждают точность и полноту представленных данных, а также соответствие исследования представленному протоколу. Пациенты давали информированное согласие на проведение описываемого в статье исследования.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica v. 13 (TIBCO Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы, нижних и верхних квартилей — Me [Q_1 ; Q_3], качественных признаков в виде абсолютных и относительных частот —

n (%). Сравнение двух независимых групп по бинарным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера, по количественным признакам — с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение двух связанных групп по бинарным признакам проводили с помощью критерия МакНемара, по количественным признакам — с помощью критерия Вилкоксона. Согласованность проб оценивалась коэффициентом Каппа (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>). Рассчитывались операционные характеристики диагностического теста — диагностические чувствительность и специфичность (ДЧ и ДС), прогностические ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР), общая диагностическая точность (ОДТ). Границы доверительных интервалов для долей рассчитывали методом Клоппера-Пирсона. Критический уровень статистической значимости P_0 при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 интерпретировали как индикаторы статистической тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 95 пациентов, проба с депривацией жидкости выполнена у 90 из них в связи с нарушением протокола проведения пробы. Таким образом, комплаентность на пробе с депривацией жидкости составила 95%, 95% ДИ (88; 98%). Проба с гипертоническим раствором проведена у 95 (комплаентность 100%, 95% ДИ (96%; 100%)). Для достижения цели исследования далее анализировались данные 90 пациентов, у которых получены результаты обеих проб (рис. 1), их основные характеристики представлены в таблице 1.

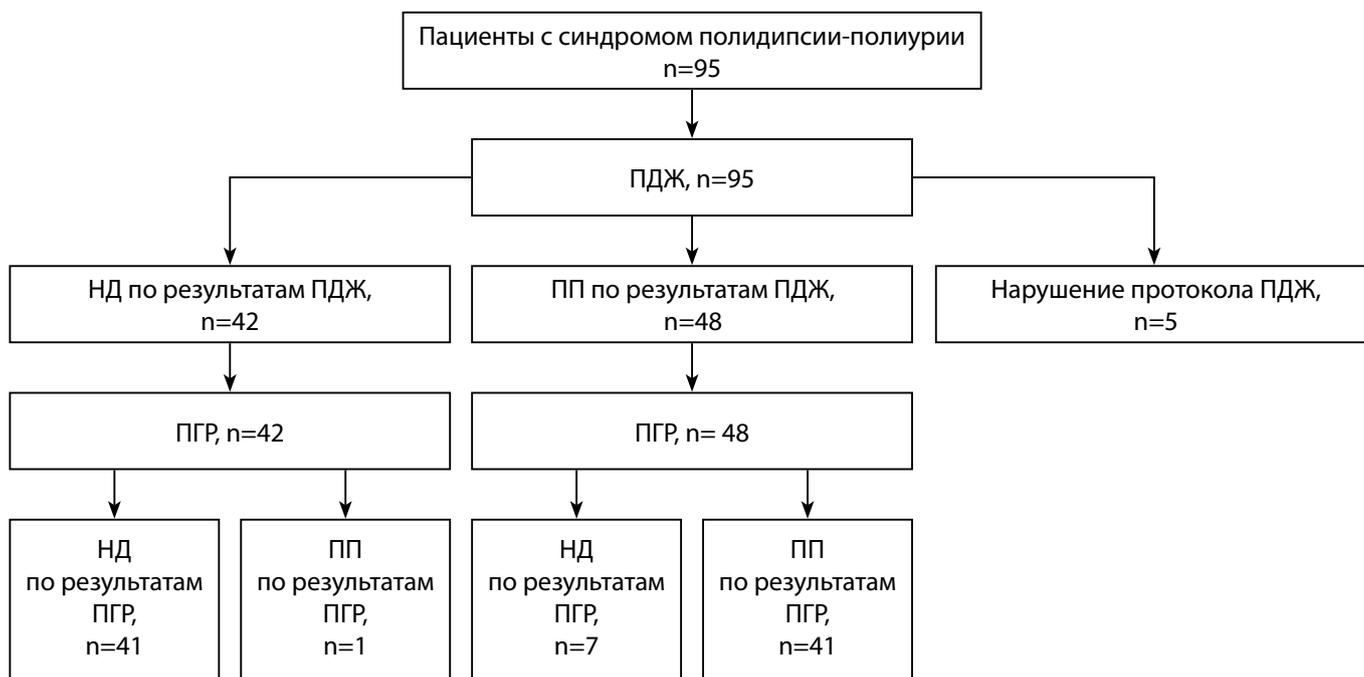


Рисунок 1. Распределение пациентов в исследовании.

ПДЖ — проба с депривацией жидкости, ПГР — проба с гипертоническим раствором, НД — несахарный диабет, ПП — первичная полидипсия.

Figure 1. Distribution of patients in the study.

ПДЖ — water deprivation test, ПГР — 3% hypertonic saline infusion test, НД — diabetes insipidus, ПП — primary polydipsia.

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии**Table 1.** Basic clinical and demographic characteristics of 90 patients with polyuria-polydipsia syndrome

Параметр	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Возраст, лет	36 [27; 48]
Мужской пол	29 (32%)
ИМТ, кг/м ²	26 [22; 32]
Гипопитуитаризм	36 (40%)
Вторичный гипогонадизм	29 (32%)
Вторичная надпочечниковая недостаточность	25 (28%)
Вторичный гипотиреоз	32 (36%)
Дефицит гормона роста	12 (13%)
Гиперпролактинемия	14 (16%)
Наличие кисты кармана Ратке	7 (8%)
Сигнал от нейрогипофиза	35 (39%)
Наличие опухолей на момент обследования	12 (13%)
Послеоперационный пациент	32 (36%)
Полидипсия, л	6,5 [4,8; 7,0]
Полиурия, л	8,0 [6,0; 9,6]
Na, базальная точка, ммоль/л	139,4 [138,1; 140,9]
Осмоляльность плазмы, базальная точка, мОсм/л	289 [285; 292]
Осмоляльность мочи, базальная точка, мОсм/л	142 [139,1; 310]

Основные результаты исследования

На пробе с депривацией жидкости (сухождением) диагноз «НД» был поставлен 42 пациентам. На пробе с 3-процентным гипертоническим раствором NaCl диагноз «НД» был поставлен 48 пациентам. Согласованность результатов двух проб является существенной — Каппа = 0,823, 95% ДИ (0,707; 0,939) (табл. 2).

По результатам анализа совокупности клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, результатов пробы с депривацией жидкости, у 48 (53%) поставлен заключительный диагноз «НД»,

у 42 (47%) пациентов — «ПП». Согласованность заключительного диагноза и пробы с гипертоническим раствором является отличной — Каппа = 0,955, 95% ДИ (0,894; 1,000) (табл. 3).

Операционные характеристики пробы с инфузией 3% гипертонического раствора NaCl:

ДЧ = 98%, 95% ДИ (89%; 100%);

ДС = 98%, 95% ДИ (87%; 100%);

ПЦПР = 98%, 95% ДИ (89%; 100%);

ПЦОР = 98%, 95% ДИ (87%; 100%);

ОДТ=98%, 95% ДИ (92%; 100%).

Таблица 2. Согласованность результатов двух проб (n=90)**Table 2.** Agreement between two tests (n=90)

		Проба с депривацией жидкости (сухождением)	
		НД	ПП
Проба с гипертоническим раствором	НД	41	7
	ПП	1	41

Таблица 3. Согласованность заключительного диагноза и результатов пробы с 3% гипертоническим раствором (n=90)**Table 3.** Agreement between the final diagnosis and the results of the test with 3% hypertonic saline infusion test (n=90)

		Заключительный диагноз	
		НД	ПП
Проба с гипертоническим раствором	НД	47	1
	ПП	1	41

Таблица 4. Описательная статистика и сравнение групп пациентов с НД и ПП

Table 4. Descriptive statistics and comparison of DI and PP patient groups

	НД (n=48) Me [Q1; Q3] / n (%)	ПП (n=42) Me [Q1; Q3] / n (%)	P
Возраст, лет	34 [28; 45]	37 [27; 51]	0,331 ¹
Мужской пол	17 (35%)	12 (29%)	0,508 ²
ИМТ, кг/м ²	30 [24; 33]	25 [21; 28]	0,008 ¹
Анамнестические данные			
Гипопитуитаризм	31 (65%)	5 (12%)	<0,001 ²
Вторичный гипогонадизм	27 (56%)	2 (5%)	<0,001 ²
Вторичная надпочечниковая недостаточность	24 (50%)	1 (2%)	<0,001 ²
Вторичный гипотиреоз	27 (56%)	5 (12%)	<0,001 ²
Дефицит гормона роста	12 (25%)	0 (0%)	<0,001 ²
Гиперпролактинемия	11 (23%)	3 (7%)	0,046 ²
Наличие кисты кармана Ратке	3 (6%)	4 (10%)	0,701 ²
Сигнал от нейрогипофиза	13 (27%)	22 (52%)	0,018 ²
Наличие опухоли на момент обследования	11 (23%)	1 (2%)	0,005 ²
Послеоперационный пациент	27 (56%)	5 (12%)	<0,001 ²
Лабораторные данные			
Na, базальная точка, ммоль/л	140,1 [138,7; 142,0]	139,0 [137,9; 139,7]	0,003 ¹
Осмоляльность плазмы, базальная точка, мОсм/л	290 [287; 293]	288 [284; 290]	0,006 ¹
Осмоляльность мочи, базальная точка, мОсм/л	117 [78; 179] N=24	228 [128; 359] N=16	0,027 ¹

Примечания: поправка Бонферрони $P_0=0,05/16=0,003$;

¹ — двусторонний точный критерий Фишера;

² — тест Манна-Уитни.

Note: Bonferroni correction $P_0=0,05/16=0,003$;

¹ — Fisher's exact test;

² — Mann-Whitney U test.

Описательная статистика и сравнение групп пациентов, сформированных по заключительному диагнозу, представлены в таблице 4. Статистически значимые различия обнаружены по частоте гипопитуитаризма, вторичного гипогонадизма, вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, сигнала от нейрогипофиза и оперативного вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области.

Продолжительность пробы у пациентов на пробе с депривацией жидкости (сухождением) была больше — 11 [11; 16] часов, чем на инфузионной пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl — 1,5 [2; 2,5] часа ($P<0,001$, тест Манна-Уитни).

Наблюдалась большая частота озноба, а также выраженность головокружения и головной боли на пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностическую ценность пробы с водной депривацией следует рассматривать в контексте физиологии почек. Применение данной пробы как эталонного стандарта дифференциальной диагностики НД и ПП подвергалось сомнению рядом экспертов по нескольким причинам. Во-первых, длительный период обезвоживания наряду с осмотической стимуляцией может обеспечивать высво-

бождение АДГ вследствие снижения объема циркулирующей крови [11]. Во-вторых, исследование Gellai M. и соавт. на мышинных моделях с дефицитом АДГ продемонстрировало, что обезвоживание само по себе может вызвать значительную АДГ-независимую концентрацию мочи [12]. В-третьих, хроническая полиурия — независимо от лежащей в ее основе патологии — может вызывать вымывание концентрационного градиента мозгового вещества почек, а также приводить к снижению синтеза почечного белка — переносчика воды, AQP-2 и в итоге к нарушению концентрационной способности почек [13]. Недостатком пробы с депривацией жидкости с точки зрения переносимости, приверженности пациентов, и, как следствие, результативности достижения лабораторных критериев диагностики НД и ПП является ее большая длительность.

Согласно полученным данным, средняя продолжительность пробы с депривацией жидкости была в 7 раз выше в сравнении с инфузионной пробой с 3% гипертоническим раствором NaCl, что могло оказывать прямое влияние на переносимость. В данном случае более длительная и более трудоемкая для персонала проба с депривацией жидкости сопряжена с недостаточной комплаентностью пациентов в период обезвоживания — протокол проведения пробы был нарушен в нашем исследовании 5 пациентами из 95 в связи с несанкционированным прие-

Таблица 5. Нежелательные явления на пробах с осмотической стимуляцией

Table 5. Adverse events on tests with osmotic stimulation

	Проба с сухоедением		Проба с 3% гипертоническим раствором NaCl		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Na>155 ммоль/л	90	1 (1%)	90	8 (9%)	0,046 ¹
Сухость во рту	90	86 (96%)	90	83 (92%)	0,450 ¹
Сухость во рту (выраженность)	90	8 [6; 10]	90	8 [5; 10]	0,310 ²
Жажда	90	85 (94%)	90	82 (91%)	0,505 ¹
Жажда (выраженность)	90	8 [6; 10]	90	8 [5; 10]	0,030 ²
Озноб	90	11 (12%)	90	28 (31%)	0,00208¹
Озноб (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 4]	0,007 ²
Головокружение	90	7 (8%)	90	21 (23%)	0,008 ¹
Головокружение (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	0,001²
Головная боль	90	9 (10%)	90	22 (24%)	0,016 ¹
Головная боль (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 1]	0,00285²
Слабость	90	20 (22%)	90	26 (29%)	0,239 ¹
Слабость (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 4]	0,206 ²
Потливость	90	1 (1%)	90	1 (1%)	0,480 ¹
Потливость (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	1,000 ²
Туман перед глазами	90	2 (2%)	90	12 (13%)	0,004 ¹
Туман перед глазами (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	0,005 ²

Примечания: поправка Бонферрони $P_0=0,05/17\approx 0,00294$;

¹ — критерий МакНемара;

² — критерий Вилкоксона.

Note: Bonferroni correction $P_0=0,05/17\approx 0,00294$;

¹ — McNemar's test;

² — Wilcoxon test.

мом жидкости. С другой стороны, короткая и менее трудоемкая проба с 3% гипертоническим раствором NaCl, возможно, имеет более высокую комплаентность (отсутствие выбывания пациентов в связи с нарушением протокола проведения пробы) во многом благодаря недолгому периоду обезвоживания, характерного для данной пробы. Доказать различия в комплаентности в нашем исследовании не удалось из-за недостаточного объема выборки, который предварительно не рассчитывался.

Впервые инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl в качестве диагностического теста применена в исследовании Fenske и соавт. 2018 г., причем чувствительность и специфичность пробы составила 93% (95% ДИ: 83%; 98%) и 100% (95% ДИ: 95%; 100%) соответственно [9]. По результатам нашего исследования, оценки этих показателей были аналогичными. Отличие протокола, представленного Fenske и соавт., заключается во введении 3% гипертонического раствора NaCl в большем объеме, чем в нашей работе (болюсное введение 250 мл в начале, далее — 0,15 мл/кг/мин до окончания пробы), что не приводило к улучшению осмотически-опосредованной секреции и дальнейшего действия АДГ и повышению операционных характеристик при одновременной повышенной опасности нежелательных явлений и гипернатриемии.

Переносимость проводимых проб в нашей работе в целом была удовлетворительной. Озноб наблюдался чаще на пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl, для других клинических признаков обезвоживания (головокружение, туман перед глазами, головная боль) наблюдалась только статистическая тенденция к более высоким частотам в этой же группе, что не позволяет нам сделать вывод о худшей переносимости пробы с гипертоническим раствором. При этом следует отметить, что сбор жалоб пациентов является субъективным методом оценки нежелательных явлений.

Объективным признаком относительного обезвоживания является повышение уровня натрия крови >155 ммоль/л, которое в нашем исследовании также на уровне статистической тенденции чаще отмечалось при проведении пробы с гипертоническим раствором. Известно, что гипернатриемия в тяжелой форме (более 160 ммоль/л) может приводить к дезориентации в пространстве, затуманенности сознания, мышечным судорогам, коме и смерти, но такого уровня гипернатриемии не было достигнуто ни у одного пациента в ходе настоящего исследования. Отсюда следует, что обязательным условием проведения теста с 3% гипертоническим раствором NaCl является своевременное определение уровня натрия в крови, прицельный мониторинг пациента для оценки

симптомов гипернатриемии и прекращение пробы при появлении характерных для нее симптомов (озноб, тошнота, затуманенность сознания). Вторым условием безопасности этой пробы следует считать ограничение объема планируемого к введению гипертонического раствора — максимальный объем введения 3% гипертонического раствора NaCl в рамках предлагаемого протокола пробы составляет менее 1000 мл, что обеспечивает эффективное достижение осмотического стимула для секреции АДГ, но ограничивает количество натрия, поступающего в кровоток и, таким образом, вероятность тяжелой гипернатриемии. Недостатком инфузионной пробы 3% гипертонического раствора NaCl может быть неспособность канальцевого аппарата почек сконцентрировать мочу за столь короткий срок на уровне достижения диагностических критериев ПП, установленных при проведении пробы с водной депривацией.

Ограничения исследования

Данное исследование характеризуется низким риском систематических ошибок (10 баллов по шкале QUADAS) [14]. Из ограничений важно указать на отсутствие маскировки результатов первой пробы при проведении второй пробы. Относительно небольшое число пациентов в исследовании обусловлено редкостью изучаемой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl обладает высокой (98%, 95% ДИ (92%; 100%)) общей диагностической точностью по отношению к классической совокупности клинико-лабораторно-инструментальных данных пациентов (включающей пробу с сухоедением), однако имеет более короткий срок проведения, сопоставимую переносимость и, вероятно, более высокую комплаентность, чем проба с водной депривацией, в дифференциальной диагностике НД и ПП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках государственного задания № НИОКТР АААА-А17-117012610108-6.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):168-176. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.224>
- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):471-503. doi: [https://doi.org/10.1016/S1521-690X\(03\)00049-6](https://doi.org/10.1016/S1521-690X(03)00049-6)
- Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(10):576-588. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89>
- Epstein FH, Kleeman CR, Hendriks A. The influence of bodily hydration on the renal concentrating process. *J Clin Invest.* 1957;36(5):629-634. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI103462>
- Robertson GL. Diabetes Insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(3):549-572. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30031-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30031-8)
- Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1981>
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., и др. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств // *Эндокринная хирургия.* – 2019. – Т. 13. – №1. – С. 42-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AY, et al. Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions. *Endocrine surgery.* 2019;13(1):42-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10205>
- Miller M. Recognition of Partial Defects in Antidiuretic Hormone Secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73(5):721. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-73-5-721>
- Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379(5):428-439. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803760>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15. – №2. – С. 56-71. [Dedov II, Melnichenko GA, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism.* 2018;15(2):56-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
- Baylis PH, Robertson GL. Plasma Vasopressin Response to Hypertonic Saline Infusion to Assess Posterior Pituitary Function. *J R Soc Med.* 1980;73(4):255-260. doi: <https://doi.org/10.1177/014107688007300408>
- Gellai M, Edwards BR, Valtin H. Urinary concentrating ability during dehydration in the absence of vasopressin. *Am J Physiol Physiol.* 1979;237(2):F100-F104. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1979.237.2.F100>
- Li C, Wang W, Kwon T-H, et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol Physiol.* 2001;281(1):F163-F171. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.281.1.F163>
- Реброва О.Ю., Федяева В.К. Оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов: русскоязычная версия вопросника QUADAS // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2017. – №1. – С. 11-14. [Rebrova OYu, Fediaeva VK. Assessment of risk of bias in the cross-sectional studies of diagnostic tests: the russian-language version of the questionnaire QUADAS. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2017;1:42-55. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Катамадзе Нино Николаевна [Nino N. Katamadze, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; eLibrary SPIN: 6755-9320; e-mail: nincho.1994@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; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>;
eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Реброва О.Ю., Трошина Е.А. Проба с гипертоническим раствором для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии: оценка диагностической точности // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 5-13. doi: https://doi.org/10.14341/omet_13093

TO CITE THIS ARTICLE:

Katamadze NN, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rebrova OYu, Troshina EA. The 3% hypertonic saline infusion test for the differential diagnosis of diabetes insipidus and primary polydipsia: assessment of diagnostic accuracy. *Obesity and metabolism*. 2024; 21(1):5-13. doi: https://doi.org/10.14341/omet_13093

АССОЦИАЦИИ УРОВНЕЙ АДИПОЦИТОКИНОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ 25–44 ЛЕТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© Е.В. Каштанова*, Я.В. Полонская, Л.В. Щербаклова, Е.М. Стахнева, В.С. Шрамко, С.В. Мустафина, А.Д. Худякова, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

Обоснование. Сахарный диабет (СД) и ожирение — это два тесно связанных заболевания, которые являются глобальной проблемой общественного здравоохранения. Ожирение характеризуется увеличением объема жировой ткани и изменением в выработке и функции адипоцитокинов, что приводит к нарушению регуляции чувствительности к инсулину и метаболизму глюкозы, способствующих развитию инсулинорезистентности и диабетической патологии.

Цель. Целью настоящего исследования было оценить концентрации отдельных адипоцитокинов и метаболических гормонов у пациентов с СД2 и без диабета в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения (АО).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное поперечное исследование. Обследована популяционная подвыборка мужчин и женщин 25–44 лет. Проведен сбор социально-демографических данных, выполнены антропометрические измерения. В сыворотке крови методом мультиплексного анализа с использованием наборов реагентов Human Metabolic Hormone V3 (США) и Human Adipokine Panel 1 (США) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (США) определены уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), пептида YY (PYY), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина.

Результаты. В исследование было включено 105 человек. Основную группу составили 35 человек с сахарным диабетом 2 типа, из них 11 без АО и 24 с АО, группу сравнения — 70 человек без сахарного диабета (35 человек с наличием АО и 35 без АО), сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. У лиц с наличием абдоминального ожирения, независимо от наличия сахарного диабета 2 типа, уровни С-пептида, ГПП-1, инсулина, лептина и ФНО-α выше, чем у лиц без абдоминального ожирения. Шанс наличия сахарного диабета 2 типа и АО ассоциирован с повышением уровня лептина (ОШ=1,367, 95% ДИ: 1,050–1,779, p=0,020).

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что показатели адипоцитокинового профиля значительно отличаются у лиц с наличием/отсутствием абдоминального ожирения. Наибольший вклад в развитие СД2 на фоне АО, по нашим данным, вносит лептин. Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные на выявление причинно-следственных связей и определение того, может ли лечение, регулирующее уровни адипоцитокинов, помочь в персонализированных подходах к профилактике и лечению сахарного диабета 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипокины, абдоминальное ожирение; сахарный диабет 2 типа; лептин.

ASSOCIATIONS OF ADIPOCYTOKINE AND METABOLIC HORMONE LEVELS IN YOUNG PEOPLE AGED 25–44 YEARS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ABDOMINAL OBESITY

© Elena V. Kashtanova*, Yana V. Polonskaya, Liliya V. Shcherbakova, Ekaterina M. Stakhneva, Viktoriya S. Shramko, Svetlana V. Mustafina, Alena D. Khudyakova, Yuliya I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus and obesity are two closely related diseases that are a global public health problem. Obesity is characterized by an increase in the volume of adipose tissue and a change in the production and function of adipocytokines, which leads to a violation of the regulation of insulin sensitivity and glucose metabolism, contributing to the development of insulin resistance and diabetic pathology.

AIM: The aim of this study was to evaluate the concentrations of individual adipocytokines and metabolic hormones in patients with DM2 and without diabetes, depending on the presence/absence of abdominal obesity (AO).

MATERIALS AND METHODS: A single-center observational cross-sectional study was conducted. A population subsample of men and women aged 25–44 years was examined. Socio-demographic data were collected, anthropometric measurements were performed. The levels of amylin, C-peptide, ghrelin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucagon, were determined in blood serum by multiplex analysis using a set of reagents Human Metabolic Hormone V3 (USA) and Human Adipokine Panel 1 (USA) on a Luminex MAGPIX flow fluorimeter (USA). interleukin 6, insulin, leptin, monocytic chemotactic factor 1 (MCP-1), pancreatic polypeptide (PP), peptide YY (PYY), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), adiponectin, adipisin, lipocalin-2, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and resistin.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: The study included 105 people. The main group consisted of 35 people with diabetes mellitus, 11 of them without AO and 24 with AO, the control group consisted of 70 people without diabetes mellitus (35 people with AO and 35 without AO), comparable in gender and age with the main group. In individuals with abdominal obesity, regardless of the presence of type 2 diabetes mellitus, the levels of C-peptide, GLP-1, insulin, leptin and TNF-alpha are higher than in individuals without abdominal obesity. The chance of having diabetes mellitus and AO is associated with an increase in leptin levels (OR=1.367, 95% CI: 1.050–1.779, p=0.020).

CONCLUSION: The results of our study show that the indicators of the adipocytokine profile differ significantly in individuals with the presence/absence of abdominal obesity. According to our data, leptin makes the greatest contribution to the development of SD2 against the background of AO. Further research is needed to identify causal relationships and determine whether treatment that regulates adipocytokine levels can help in personalized approaches to the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: *adipokines; abdominal obesity; type 2 diabetes mellitus; leptin.*

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение является частым сопутствующим состоянием сахарного диабета 2 типа (СД2) [1] и рассматривается как один из основных факторов риска развития данного заболевания. Показано, что увеличение концентрации липидов в цитоплазме адипоцитов, миоцитов и гепатоцитов, сопутствующее ожирению, связано с развитием резистентности к инсулину в периферических тканях [2, 3]. Резистентность к инсулину и гиперинсулинемия часто связаны с кардиоренальным метаболическим синдромом, который включает в себя совокупность сердечных, почечных и метаболических нарушений, способствующих ранним стадиям сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [4, 5].

Выяснение механизмов, связывающих ожирение с развитием резистентности к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе и СД2, в настоящее время является важной задачей. Повышенный риск развития СД2 у лиц с ожирением можно частично объяснить изменениями состава и функции жировой ткани, что приводит к изменению экспрессии и секреции адипокинов [6]. Помимо того, что жировая ткань является местом депонирования энергии, она также является важным эндокринным органом, секретирующим многочисленные вещества с биологической активностью, включая адипоцитокины [7, 8]. Исследования показывают, что нарушение секреции адипокинов может способствовать развитию периферической инсулинорезистентности и/или нарушению выработки и действия инсулина [9]. Хотя патофизиологические взаимосвязи между ожирением и СД2 до конца не выяснены, адипоцитокины могут играть важную роль в этом взаимодействии [1, 9, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования было оценить концентрации отдельных адипоцитокинов и метаболических гормонов у пациентов с СД2 и без диабета в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе НИИТМП — филиале ИЦиГ СО РАН.

Время исследования. Популяционная выборка формировалась в период 2013–2017 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Обследована одна популяция.

Критерии включения: возраст 25–44 лет, сахарный диабет 2 типа.

Критерии исключения: инсулинозависимый диабет (1 типа), гестационный сахарный диабет, возраст старше 44 лет.

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

Основная выборка (с сахарным диабетом 2 типа) формировалась путем сплошного включения наблюдений. Выборка сравнения (без сахарного диабета 2 типа), сопоставимая по полу и возрасту, формировалась случайным образом.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное поперечное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Социально-демографическая информация, история хронических заболеваний и употребления медикаментов были собраны путем личного интервью. Антропометрические оценки (рост, масса тела, артериальное давление и окружность талии) были выполнены обученным персоналом исследования с использованием стандартизированных процедур. Рост измеряли с помощью калиброванного настенного ростомера. Вес измеряли с использованием калиброванных цифровых весов. Окружность талии измеряли в средней точке между нижним краем ребра и гребнем подвздошной кости. Артериальное давление измеряли после отдыха в течение не менее 10 минут в положении сидя; было выполнено 2 измерения с интервалами в 3 минуты между измерениями, и среднее значение этих 2 измерений использовалось в последующих анализах. Всем пациентам проводился опрос по анкете эндокринолога, в которой один из вопросов был связан с наличием/отсутствием сахарного диабета.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Сыворотку отделяли центрифугированием (1000 об./15 мин.), алиquotировали (чтобы избежать цикла оттаивания/замораживания) и хранили при температуре -70°C до проведения исследования.

Методы

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы enzymатическим методом с использованием набор реагентов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Финляндия). Вычисление значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридвальда. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови натощак (ГПН) осуществлялся по формуле (EASD, 2005г):

$$\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

Методом мультиплексного анализа с использованием наборов реагентов Human Metabolic Hormone V3 (США) и Human Adipokine Panel 1 (США) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина-6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), пептида YY (PYY), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина. Концентрации выражены в нг/мл для С-пептида, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1, лептина и резистина, в мкг/мл для адипонектина и адипсина, в пг/мл для амилина, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагон-подобного пептида 1, глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, моноцитарного хемотаксического фактора 1, панкреатического полипептида, пептида YY, фактора некроза опухолей альфа.

Систолическое артериальное давление (САД) выше 140 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) выше 90 мм рт.ст. расценивали как артериальную гипертензию. Абдоминальное ожирение констатировали при ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови более 7,0 ммоль/л расценивалось как сахарный диабет 2 типа [11].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 20.0. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки, распределение которых было отличным от нормального, представлены в виде медиан (Me) и 25 и 75 перцентилей (Q25%; Q75%), для нормального распределения — в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Статистическую значимость различий количественных показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Ассоциативные связи были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Статистически значимым различие считали при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН протокол №16 от 26.11.2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 105 человек. Основную группу составили 35 человек (13 женщин и 22 мужчины) с сахарным диабетом 2 типа, из которых у пятерых СД2 был выявлен по данным анкетирования, у 30 — по данным уровня глюкозы плазмы [11]. В группу сравнения было включено 70 человек без сахарного диабета, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой.

Все обследуемые основной группы и группы сравнения были разделены на подгруппы, в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения:

- 1 подгруппа — 35 человек без СД2 и АО;
- 2 подгруппа — 35 человек без СД2 с наличием АО;
- 3 подгруппа — 11 человек с наличием СД2 без АО;
- 4 подгруппа — 24 человек с наличием СД2 и АО.

Клинико-anamнестическая характеристика и липидный профиль основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1.

В исследуемых группах были обнаружены различия по некоторым традиционным кардиометаболическим факторам риска (табл. 1). Так, у пациентов с СД2 (основная группа) были выше показатели САД ($p=0,035$) и ДАД ($p=0,016$), окружности талии ($p=0,0001$), более высокая распространенность артериальной гипертензии ($p=0,019$) по сравнению с группой сравнения. Из показателей липидного спектра выявлена статистически значимая разница только в уровне ТГ ($p < 0,001$).

Результаты исследования биохимических показателей представлены в таблице 2. Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между группой сравнения и основной были получены для С-пептида, инсулина и лептина. Так, у лиц основной группы уровни С-пептида и инсулина были в 1,8 раза выше в сравнении с пациентами группы сравнения. Изучение группы адипокинов показало только повышенный уровень лептина ($p=0,027$).

Клинико-anamнестическая характеристика и липидный профиль лиц без сахарного диабета с наличием/отсутствием абдоминального ожирения представлены в таблице 3. У лиц с наличием абдоминального ожирения уровень ТГ плазмы был выше ($p=0,025$), а показатель ХС-ЛВП — ниже ($p=0,001$) в сравнении с пациентами первой подгруппы.

Клинико-anamнестическая характеристика и липидный профиль лиц с сахарным диабетом с наличием/отсутствием абдоминального ожирения представлены в таблице 4. У лиц с наличием абдоминального ожирения уровень ТГ плазмы были выше ($p=0,029$), а показатель ХС-ЛВП — ниже ($p=0,012$) в сравнении с пациентами без АО.

Сравнительный анализ результатов исследования метаболических гормонов у пациентов с СД2 и без СД2, в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения, представлен в таблице 5. Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между 1-й и 2-й подгруппой были получены для С-пептида,

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика и биохимические показатели крови у пациентов основной группы и группы сравнения**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics and biochemical parameters of blood in patients of the main group and the comparison group

Показатели	Группа сравнения n=70	Основная группа n=35	p
Возраст, лет	40,07±4,41	39,9±4,48	0,852
САД, мм рт.ст.	123,89±14,93	131,4±20,39	0,035
ДАД, мм рт.ст.	82,14±11,09	88,11±13,11	0,016
Окружность талии, см	89,8±15,06	101,28±15,09	0,0001
Артериальная гипертензия, %	25,7	48,6	0,019
Гипергликемия (>6,1) %	27,1	100	0,0001
ГПН, ммоль/л	5,77±0,44	8,47±3,1	0,0001
Абдоминальное ожирение, %	50,0	68,6	0,071
ОХС, ммоль/л	5,29±1,12	5,51±1,16	0,359
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,4±1,03	5,51±1,16	0,836
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,34±0,31	1,25±0,24	0,111
ТГ, ммоль/л	1,2±0,69	1,9±1,39	0,001

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение — M±SD, % от количества наблюдений (n) в группе.

САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Note. The data are presented as an average ± standard deviation – M±SD, % of the number of observations (n) in the group.

SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, glucose — fasting blood plasma glucose, TC — total cholesterol, LDL — low-density lipoprotein cholesterol, HDL — high-density lipoprotein cholesterol, TG — triglycerides.

Таблица 2. Уровни биохимических показателей у пациентов основной группы и группы сравнения**Table 2.** Levels of biochemical parameters in patients of the main group and the comparison group

Показатели/Parameters	Группа сравнения n=70	Основная группа n=35	p
Амилин, пг/мл	9,02 [5,94; 14,69]	9,73 [5,39; 18,55]	0,905
С-пептид, нг/мл	0,85 [0,44; 1,21]	1,63 [0,87; 2,2]	0,001
Грелин, пг/мл	39,39 [22,89; 144,27]	29,27 [16,42; 90,7]	0,101
ГИП, пг/мл	36,83 [22,25; 54,31]	40,39 [20,04; 62,45]	0,727
ГПП-1, пг/мл	279,49 [186,95; 557,74]	331,42 [193,51; 590,25]	0,629
Глюкагон, пг/мл	14,78 [9,2; 27,98]	13,88 [9,72; 41,76]	0,637
ИЛ-6, пг/мл	1,71 [0,49; 5,83]	2,23 [1,44; 6,12]	0,232
Инсулин, пг/мл	515,09 [398,63; 931,03]	931,03 [494,47; 1687,05]	0,013
Лептин, нг/мл	3,49 [1,14; 7,4]	5,15 [30,06; 9,86]	0,027
МСР-1, пг/мл	211,86 [121,56; 281,9]	226,65 [125,77; 354,16]	0,366
РР, пг/мл	66,08 [33,52; 93,91]	54,82 [24,83; 118,10]	0,962
РYY, пг/мл	54,04 [32,33; 82,68]	60,27 [41,76; 127,75]	0,213
Секретин, пг/мл	19,16 [8,83; 39,3]	21,44 [15,47; 57,31]	0,596
ФНО-α, пг/мл	5,64 [2,84; 7,96]	6,07 [3,09; 8,58]	0,442
Адипонектин, мкг/мл	42,21 [29,47; 139,69]	37,95 [27,3; 123,81]	0,604
Адипсин, мкг/мл	12,47 [9,51; 15,28]	13,07 [9,63; 15,06]	0,775
Липокалин-2, нг/мл	743,24 [292,42; 1444,65]	602,7 [247,79; 1377,62]	0,755
ИАП-1, нг/мл	1265,62 [21,55; 2322,51]	1441,24 [36,52; 2433,09]	0,351
Резистин, нг/мл	548,07 [165,99; 638,71]	521,32 [126,82; 678,25]	0,995
Лептин/адипонектин, нг/мкг	0,06 [0,01; 0,19]	0,08 [0,05; 0,34]	0,074

Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентиля — Me [25%; 75%]. ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ГПП-1 — глюкагон-подобный пептид 1, ИЛ-6 — интерлейкин 6, МСР-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, РР — панкреатический полипептид, РYY — пептид YY, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1.

Note. The data are presented as a median indicating the interquartile range of the 25th and 75th percentiles [25%; 75%]. GIP — glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1 — glucagon-like peptide 1, IL-6 — interleukin 6, MCP-1 — monocytic chemotactic factor 1, PP — pancreatic polypeptide, PYY — peptide YY, TNF-α — tumor necrosis factor alpha, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1.

Таблица 3. Клинико-anamnestическая характеристика и биохимические показатели крови у пациентов без сахарного диабета 2 типа без АО и с наличием АО**Table 3.** Clinical and anamnestic characteristics and biochemical blood parameters in patients without type 2 diabetes mellitus without AO and with the presence of AO

Показатели	подгруппа 1 Без СД2 АО- n=35	подгруппа 2 Без СД2 АО+ n=35	p
Возраст, лет	40,33±4,95	39,82±3,86	0,636
САД, мм рт.ст.	121,57±14,87	126,21±14,83	0,195
ДАД, мм рт.ст.	80,44±12,25	83,83±9,68	0,204
Окружность талии, см	79,07±9,73	100,52±11,33	0,0001
Артериальная гипертензия, %	20	31,4	0,274
Гипергликемия, %	17,1	37,1	0,06
ГПН, ммоль/л	5,69±0,42	5,86±0,45	0,112
ОХС, ммоль/л	5,28±1,2	5,31±1,05	0,909
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,35±1,11	3,45±0,96	0,701
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,46±0,32	1,23 ±0,25	0,001
ТГ, ммоль/л	1,02±0,49	1,39±0,82	0,025

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение — M±SD, % от количества наблюдений (n) в группе. АО- — без абдоминального ожирения, АО+ — с наличием абдоминального ожирения, СД2 — сахарный диабет 2 типа, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Note. The data are presented as an average ± standard deviation — M±SD, % of the number of observations (n) in the group. AO- — without abdominal obesity, AO+ — with the presence of abdominal obesity, DM2 — type 2 diabetes mellitus, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, glucose — fasting plasma glucose, TC — total cholesterol, LDL — low-density lipoprotein cholesterol, HDL — cholesterol high-density lipoproteins, TG — triglycerides.

Таблица 4. Клинико-anamnestическая характеристика и биохимические показатели крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без АО и с наличием АО**Table 4.** Clinical and anamnestic characteristics and biochemical blood parameters in patients with type 2 diabetes mellitus without AO and with the presence of AO

Показатели	подгруппа 3 СД2 АО- n=11	подгруппа 4 СД2 АО+ n=24	p
Возраст, лет	39,75±4,49	39,97±4,56	0,894
САД, мм рт.ст.	129,36±15,39	132,33±22,55	0,695
ДАД, мм рт.ст.	87,73±10,37	88,29±14,4	0,908
Окружность талии, см	86,06±6,28	108,25±12,56	0,0001
Артериальная гипертензия, %	54,1	45,8	0,632
ГПН, ммоль/л	7,7±1,14	3,64±0,74	0,326
ОХС, ммоль/л	5,76±0,88	5,39±1,27	0,390
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,86±0,73	3,25±0,99	0,081
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,39±0,25	1,18±0,21	0,012
ТГ, ммоль/л	1,13±0,51	2,22±1,54	0,029

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение — M±SD, % от количества наблюдений (n) в группе. АО- — без абдоминального ожирения, АО+ — с наличием абдоминального ожирения, СД2 — сахарный диабет 2 типа, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Note. The data are presented as an average ± standard deviation — M±SD, % of the number of observations (n) in the group. AO- — without abdominal obesity, AO+ — with the presence of abdominal obesity, DM2 — type 2 diabetes mellitus, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, glucose — fasting plasma glucose, TC — total cholesterol, LDL — low-density lipoprotein cholesterol, HDL — cholesterol high-density lipoproteins, TG — triglycerides.

Таблица 5. Уровни биохимических показателей у пациентов исследуемых подгрупп

Table 5. Levels of biochemical parameters in patients of the studied subgroups

Показатели/ Parameters	подгруппа 1 Без СД АО- n=35	подгруппа 2 Без СД АО+ n=35	P _{1/2}	подгруппа 3 СД2 + АО- n=11	подгруппа 4 СД2 + АО+ n=24	P _{3/4}	P _{1/4}
Амилин, пг/мл	9,02 [5,97; 14,57]	9,28 [5,88; 14,94]	0,790	8,43 [5,57; 17,26]	14,24 [5,39; 19,89]	0,739	0,909
С-пептид, нг/мл	0,8 [0,42; 1,11]	1,06 [0,58; 1,76]	0,05	0,57 [0,18; 1,47]	1,71 [1,34; 2,92]	0,005	0,0001
Грелин, пг/мл	93,11 [33,89; 203,97]	26,57 [17,35; 117,24]	0,009	47,57 [18,06; 125,12]	29,27 [13,78; 77,34]	0,339	0,002
ГИП, пг/мл	35,63 [22,13; 50,48]	42,42 [22,27; 59,93]	0,422	20,04 [14,10; 50,40]	44,45 [25,2; 68,56]	0,060	0,134
ГПП-1, пг/мл	233,53 [175,34; 479,58]	437,12 [222,26; 631,81]	0,009	187,64 [152,21; 450,11]	479,62 [219,69; 631,22]	0,009	0,008
Глюкагон, пг/мл	16,22 [9,83; 27,59]	14,09 [8,42; 28,52]	0,663	20,48 [9,06; 37,70]	13,36 [9,8; 51,84]	0,588	0,798
ИЛ-6, пг/мл	1,24 [0,41; 6,27]	1,88 [0,66; 5,75]	0,568	1,72 [1,27; 5,49]	3,01 [1,47; 8,27]	0,396	0,230
Инсулин, пг/мл	408,67 [336,22; 557,11]	591,67 [463,41; 1272,49]	0,005	383,05 [295,96; 584,55]	1241,71 [626,11; 1925,9]	0,005	0,0001
Лептин, нг/мл	1,18 [0,77; 2,08]	6,78 [4,39; 15,9]	0,0001	3,58 [1,16; 4,92]	9,53 [4,05; 14,67]	0,002	0,0001
МСР-1, пг/мл	191,67 [109,59; 253,1]	233,38 [135,39; 304,94]	0,117	207,94 [110,11; 258,46]	228,97 [160,48; 374,13]	0,214	0,045
РР, пг/мл	66,5 [35,98; 82,19]	63,52 [31,03; 103,3]	0,660	61,19 [21,9; 148,69]	49,26 [26,64; 90,83]	0,776	0,841
РYY, пг/мл	45,1 [32,33; 64,6]	73,18 [35,07; 126,61]	0,114	54,03 [42,13; 109,14]	62,94 [41,27; 144,9]	0,624	0,110
Секретин, пг/мл	17,88 [8,71; 41,11]	19,52 [14,81; 53,79]	0,688	25,99 [8,2; 41,63]	21,0 [17,85; 90,12]	0,558	0,379
ФНО-α, пг/мл	3,54 [2,71; 6,92]	7,31 [3,39; 8,84]	0,017	3,51 [2,42; 7,84]	6,63 [5,04; 9,54]	0,049	0,014
Адипонектин, мкг/мл	41,2 [30,32; 118,2]	49,93 [28,06; 142,24]	0,931	95,01 [36,17; 132,52]	37,39 [26,29; 121,62]	0,575	0,529
Адипсин, мкг/мл	12,01 [8,37; 14,55]	13,29 [9,74; 15,49]	0,106	12,45 [8,3; 18,24]	13,31 [9,88; 14,81]	0,943	0,323
Липокалин-2, нг/мл	595,66 [256,82; 1405,6]	1192,06 [384,15; 1449,87]	0,149	774,65 [248,81; 1602,87]	578,79 [244,73; 1261,45]	0,754	0,758
ИАП-1, нг/мл	606,76 [16,5; 2049,46]	1321,3 [26,55; 2407,4]	0,084	59,86 [18,20; 2557,82]	1650,18 [41,04; 2425,71]	0,696	0,094
Резистин, нг/мл	559,01 [194,77; 629,43]	537,72 [149,43; 686,7]	0,825	638,85 [352,78; 757,82]	489,59 [100,27; 663,95]	0,230	0,775
Лептин/адипонектин, нг/мкг	0,02 [0,01; 0,06]	0,09 [0,05; 0,31]	0,0001	0,03 [0,02; 0,08]	0,2 [0,06; 0,43]	0,021	0,0001

Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентиля — Me [25%; 75%]. АО- — без абдоминального ожирения, АО+ — с наличием абдоминального ожирения, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ГИП — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ГПП-1 — глюкагон-подобный пептид 1, ИЛ-6 — интерлейкин 6, МСР-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, РР — панкреатический полипептид, РYY — пептид YY, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1.

Note. The data are presented as a median indicating the interquartile range of the 25th and 75th percentiles [25%; 75%]. АО- — without abdominal obesity, АО+ — with the presence of abdominal obesity, DM2 — type 2 diabetes mellitus, hypo - glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1 — glucagon-like peptide 1, IL-6 — interleukin 6, MCP-1 — monocytic chemotactic factor 1, PP — pancreatic polypeptide, PYY — peptide YY, TNF-α — tumor necrosis factor alpha, PAI-1 — inhibitor of plasminogen activator-1.

Таблица 6. Многофакторный регрессионный анализ связи адипоцитокинов с шансом наличия сахарного диабета 2 типа на фоне АО со стандартизацией по полу, возрасту**Table 6.** Multivariate regression analysis of the association of adipocytokines with the chance of type 2 diabetes mellitus against the background of AO with standardization by gender, age

Показатели	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95% доверительный интервал (ДИ)		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Грелин, пг/мл	0,989	0,971	1,008	0,240
ГПП-1, пг/мл	0,997	0,990	1,004	0,350
ФНО-α, пг/мл	1,219	0,839	1,772	0,300
МСР-1, пг/мл	1,002	0,992	1,012	0,765
Лептин, нг/мл	1,367	1,050	1,779	0,020

Примечание. ГПП-1 — глюкагон-подобный пептид 1, ИЛ-6 — интерлейкин 6, МСР-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

Note. GLP-1 glucagon-like peptide 1, IL-6 interleukin 6, MCP-1 monocytic chemotactic factor 1, TNF-α tumor necrosis factor alpha.

грелина, ГПП-1, инсулина, лептина и ФНО-альфа. Так, у лиц с наличием абдоминального ожирения уровни С-пептида и инсулина были выше в сравнении с пациентами без АО. Изучение группы адипокинов показало, что у пациентов с наличием абдоминального ожирения уровень лептина выше, а уровень грелина ниже, чем у лиц без АО. Из исследуемых маркеров воспаления значимая разница была получена только для ФНО-альфа. Уровень данного показателя был выше в два раза у пациентов с АО.

Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между 3-й и 4-й подгруппой были получены для С-пептида, ГПП-1, инсулина, лептина и ФНО-альфа. Эти показатели были статистически значимо выше у пациентов с наличием АО, в сравнении с группой без АО.

Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между 1-й и 4-й подгруппой были получены для С-пептида ($p=0,0001$), грелина ($p=0,002$), ГПП-1 ($p=0,008$), инсулина ($p=0,0001$), лептина ($p=0,0001$), МСР-1 ($p=0,045$) и ФНО-альфа ($p=0,014$).

На следующем этапе статистической обработки исследуемые нами биохимические показатели были включены в модель логистического регрессионного анализа (таблица 6). В качестве зависимой переменной использовали: 0 — отсутствие сахарного диабета и абдоминального ожирения; 1 — наличие сахарного диабета 2 типа и абдоминального ожирения. В качестве независимых переменных — все исследуемые нами адипоцитокины, показавшие статистически значимую разницу между подгруппами, пол и возраст. Шанс наличия сахарного диабета 2 типа и АО ассоциирован с повышением уровня лептина (ОШ=1,367, 95% ДИ: 1,050–1,779, $p=0,020$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Исследование выполнено в городе Новосибирске, являющемся типичным для Сибири крупным индустриальным центром. Были обследованы мужчины и женщины Октябрьского района — типичного для Новосибирска по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структу-

рам и уровню миграции населения. Репрезентативная выборка лиц в возрасте 25–44 лет сформирована по таблицам случайных чисел на основе избирательных списков. Вышеизложенное позволяет экстраполировать обнаруженные нами статистически значимые различия изучаемых показателей на характеристику генеральной совокупности.

Сопоставление с другими публикациями

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у лиц с наличием абдоминального ожирения, независимо от наличия сахарного диабета 2 типа, уровни С-пептида, ГПП-1, инсулина, лептина и ФНО-альфа выше, чем у лиц без абдоминального ожирения, что свидетельствует об изменениях в выработке и функции адипоцитокинов. Эти изменения могут приводить к нарушению регуляции чувствительности к инсулину и метаболизму глюкозы, что способствует развитию инсулинорезистентности и диабетической патологии.

Адипоцитокины секретируются жировой тканью и играют важную роль в энергетическом балансе и гомеостазе. Лептин, резистин и адипонектин тесно связаны с СД2, поскольку влияют как на чувствительность к инсулину, так и на воспаление. Считается, что лептин и резистин являются провоспалительными адипоцитокинами, тогда как адипонектин обладает антидиабетическими и противовоспалительными свойствами. Хотя эти адипоцитокины известны уже много лет, их роль в патофизиологии СД2 остается спорной.

Лептин вырабатывается жировой тканью, участвует в регуляции аппетита и играет ключевую роль в регуляции глюкозы и энергетического гомеостаза. Лептин действует на гипоталамус, снижая аппетит и увеличивая энергетические затраты организма. Однако у людей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа может наблюдаться сниженный эффект лептина, что может способствовать развитию этих заболеваний. Так Bidulescu A. и соавт. показали, что уровень лептина выше у пациентов с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом 2 типа [12]. Результаты исследования Ghadge A.A. и соавт. показали, что лептин может являться предиктором ожирения и СД2 [13]. Более высокие уровни лептина были связаны с увеличением частоты метаболического

синдрома в обсервационном исследовании с 14-летним периодом наблюдения [14]. Смирнова Е.Н. и соавт. в своей работе продемонстрировали более высокие уровни лептина у больных с метаболическим синдромом при сравнении с группой лиц со «здоровым» ожирением и здоровыми пациентами: по мере увеличения степени ожирения достоверно растет концентрация лептина [15]. Результаты нашего исследования показали, что уровень лептина выше у пациентов с наличием абдоминального ожирения как в группе с наличием, так и с отсутствием СД2 типа. Результаты многофакторного анализа показали, что относительный шанс наличия СД2 на фоне АО из исследуемых биохимических показателей ассоциирован с повышением уровня лептина.

В нашем исследовании не было выявлено существенной разницы в концентрации резистина и адипонектина между пациентами с наличием/отсутствием как СД2, так и абдоминального ожирения. Аналогичным образом исследование Hansen D. и соавт. не показало различий концентраций резистина и адипонектина между пациентами с СД2, страдающими ожирением и не страдающими ожирением, по сравнению со здоровыми контрольными группами, без ожирения [16].

Поскольку предполагается, что соотношение лептин/адипонектин является лучшим показателем, определяющим резистентность к инсулину и метаболические осложнения, чем только уровни лептина или адипонектина [7], мы изучили это соотношение в исследуемых группах. У лиц с ожирением, независимо от наличия сахарного диабета 2 типа, соотношение лептин/адипонектин было значительно выше по сравнению с группой без абдоминального ожирения. В литературных данных имеется лишь несколько исследований, изучающих эту взаимосвязь, но их результаты аналогичны нашим. Chearskul и др. [17] показали более высокое соотношение лептин/адипонектин у тучных взрослых с СД2 по сравнению с людьми без ожирения. Al-Namodi Z и др. [6], в свою очередь, обнаружили значительно повышенное соотношение лептин/адипонектин как у пациентов с ожирением, так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не страдающих ожирением, по сравнению со здоровой группой. В нашем исследовании соотношение лептин/адипонектин между группой контроля и группой с сахарным диабетом 2 типа не отличалось.

Исследования показывают, что гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) инкретины могут играть важную роль в патогенезе ожирения и сопутствующих заболеваний, поскольку отвечают за регуляцию массы тела, поддержание энергетического баланса и гомеостаза глюкозы [18, 19, 20]. Появляется все больше данных о том, что увеличение массы тела связано с нарушениями секреции и действия инкретиновых гормонов [19, 20, 21]. Данные об уровне ГПП-1 при ожирении неоднозначны и противоречивы [22, 23, 24]. Глюкагоноподобный пептид — это инкретиновый гормон, который вырабатывается клетками кишечника и участвует в регуляции уровня глюкозы в крови. ГПП-1 увеличивает выработку инсулина, ингибирует секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы и замедляет опорожнение желудка [25]. Однако у лиц с наличием ожирения действие ГПП-1 может быть снижено из-за нарушения чувствительности рецепторов клеток поджелудочной железы

к этому гормону. Исследование Stinson SE и соавт. [22] показало, что концентрация ГПП-1 в плазме крови натощак у детей и подростков с избыточным весом/ожирением были выше, чем в популяционной контрольной группе и напрямую связана с повышением вероятности проявления кардиометаболических признаков, таких как резистентность к инсулину и, в меньшей степени, дислипидемия, повышение АЛТ, гипергликемия и гипертония. В нашем исследовании уровень ГПП-1 был выше у лиц с наличием абдоминального ожирения. Похожие результаты были получены Seon MJ и соавт. при изучении ГПП-1 в качестве потенциального показателя риска метаболического синдрома у взрослых женщин [23]. Исследование Chia CW не выявило отличий в уровнях ГПП-1 между лицами с наличием/отсутствием ожирения [24]. Таким образом, повышенный уровень глюкагонподобного гормона может быть одним из факторов, способствующих развитию диабетической патологии, но его роль в этом процессе не является единственной и может быть сложной и многогранной.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является его одномоментный дизайн, не позволяющий оценить риск развития сахарного диабета 2 типа на фоне изменения адипоцитокинового профиля.

Направления дальнейших исследований

На данный момент проводится повторное обследование популяционной выборки, что позволит выявить развитие заболеваний в отдаленном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что показатели адипоцитокинового профиля значительно отличаются у лиц с наличием/отсутствием абдоминального ожирения. Наибольший вклад в развитие СД2 на фоне АО, по нашим данным, вносит лептин. Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные на выявление причинно-следственных связей и определение того, может ли лечение, регулирующее уровни адипоцитокинов, помочь в персонализированных подходах к профилактике и лечению сахарного диабета 2 типа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике» FWNR-2024-0004 и при финансовой поддержке гранта РНФ 21-15-00022.

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

Участие авторов. Каштанова Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, написание статьи; Полонская Я.В. — разработка дизайна исследования, существенный вклад в интерпретацию данных; Щербакова Л.В. — формирование базы данных, статистическая обработка, анализ данных; Стахнева Е.М. — разработка дизайна исследования, внесение в рукопись существенных

правок; Шрамко В.С. — выполнение клинических и биохимических исследований, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мустафина С.В. — разработка дизайна исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Худякова А.Д. — внесение в рукопись существенных правок; Рагино Ю.И. — существенный вклад

в разработку концепции и дизайна 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Qadir MI, Ahmed Z. Iep Expression and Its Role in Obesity and Type-2 Diabetes. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(1):47-51. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019386>
- Urbanavičius V, Abalikšta T, Brimas G, et al. Comparison of changes in blood glucose, insulin resistance indices, and adipokine levels in diabetic and nondiabetic subjects with morbid obesity after laparoscopic adjustable gastric banding. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(1):9-14
- Etemad A, Ramachandran V, Pishva SR, et al. Analysis of Gln223Agr polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):19230-44. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms140919230>
- Isfort M, Stevens SC, Schaffer S, Jong CJ, Wold LE. Metabolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*. 2014;19(1):35-48. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9377-8>
- Adeghate E, Singh J. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*. 2014;19(1):15-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9388-5>
- Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meerri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99>
- Picu A, Petcu L, Ștefan S, et al. Markers of oxidative stress and antioxidant defense in romanian patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Molecules*. 2017;22(5):714. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22050714>
- Stepien M, Rosniak-Bak K, Paradowski M, et al. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: Preliminary results. *Med Sci Monit*. 2011;17(11):PR13-18. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.882030>
- Niu M, Xiang L, Liu Y, et al. Adiponectin induced AMP-activated protein kinase impairment mediates insulin resistance in Bama minipig fed high-fat and high-sucrose diet. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2017;30(8):1190-1197. doi: <https://doi.org/10.5713/ajas.17.0006>
- Reinehr T, Woelfle J, Wiegand S, et al. Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(4):281-8. doi: <https://doi.org/10.1111/peci.12276>
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. 1999;59
- Bidulescu A, Dinh PC Jr, Sarwary S, et al. Associations of leptin and adiponectin with incident type 2 diabetes and interactions among African Americans: the Jackson heart study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0511-z>
- Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*. 2019;121:154735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.154735>
- Lee KW, Shin D. Prospective Associations of Serum Adiponectin, Leptin, and Leptin-Adiponectin Ratio with Incidence of Metabolic Syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:3287. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17093287>
- Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т.14. — №1 — С.30–34. [Sminova EN, Shulkina SG. Leptin, soluble leptin receptor and the free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):30-34. (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2017130-34>
- Hansen D, Dendale P, Beelen M, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(3):397-404. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1362-5>
- Chearskul S, Sriwijitkamol A, Koopitwut S, et al. Cardiometabolic risk in Thai adults with type 2 diabetes mellitus: obese versus non-obese. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(6):528-34
- González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0528-4>
- Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism*. 2016;65(1):48-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.008>
- Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13129>
- Opinto G, Natalicchio A, Marchetti P. Physiology of incretins and loss of incretin effect in type 2 diabetes and obesity. *Arch Physiol Biochem*. 2013;119(4):170-8. doi: <https://doi.org/10.3109/13813455.2013.812664>
- Stinson SE, Jonsson AE, Lund MAV, et al. Fasting Plasma GLP-1 Is Associated With Overweight/Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1718-1727. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab098>
- Seon MJ, Hwang SY, Son Y, Song J, Kim OY. Circulating GLP-1 Levels as a Potential Indicator of Metabolic Syndrome Risk in Adult Women. *Nutrients*. 2021;13(3):865. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030865>
- Chia CW, Carlson OD, Liu DD, et al. Incretin secretion in humans is under the influence of cannabinoid receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;313(3):E359-E366. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00080.2017>
- Булгакова С.В., Романчук Н.П., Тренева Е.В. Глюкагоноподобный пептид 1, головной мозг, нейродегенеративные заболевания: современный взгляд // *Бюллетень науки и практики*. — 2020. — Т. 6. — №4. — С. 153-172. [Bulgakova SV, Romanchuk NP, Treneva EV. Glyukagonopodobnyj peptid 1, golovnoy mozg, nejrodegenerativnye zabolovaniya: sovremennyy vzglyad // *Byulleten' nauki i praktiki*. 2020;6(4):153-172. (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/53/19>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Каштанова Елена Владимировна**, д.б.н. [Elena V. Kashtanova, MD, PhD in biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>; Researcher ID: J-4675-2016; Scopus Author ID: 8645249000; eLibrary SPIN: 3580-2051; e-mail: elekstanova@yandex.ru

Полонская Яна Владимировна, д.б.н. [Yana V. Polonskaya, MD, PhD in biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>; Researcher ID: H-4397-2016; Scopus Author ID: 57216801775; eLibrary SPIN: 7584-5646; e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Щербаква Лилия Валерьевна [Liliya V. Shcherbakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>;

Researcher ID: ABA-9069-2021; Scopus Author ID: 15030341800; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

Стахнева Екатерина Михайловна, к.б.н. [Ekaterina M. Stakhneva, PhD in biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>; Researcher ID: R-1589-2016; Scopus Author ID: 24774022600;

eLibrary SPIN: 7154-5094; e-mail: stahneva@yandex.ru

Шрамко Виктория Сергеевна, к.м.н. [Viktoriya S. Shramko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>;

Researcher ID: ABG-9543-2020; Scopus Author ID: 57194556107; eLibrary SPIN: 7626-9238; e-mail: nosova@211.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetlana3548@gmail.com

Худякова Алена Дмитриевна, к.м.н. [Alena D. Khudiakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>;

Researcher ID: AAC-7782-2019; Scopus Author ID: 57221943610; eLibrary SPIN: 7446-4732; e-mail: alene.elene@gmail.com

Рагино Юлия Игоревна, д.м.н., профессор [Yulia I. Ragino, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>; Researcher ID: E-9498-2015; Scopus Author ID: 6602418274;

eLibrary SPIN: 3163-4119; e-mail: ragino@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Стахнева Е.М., Шрамко В.С., Мустафина С.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Ассоциации уровней адипоцитокинов и метаболических гормонов у молодых людей 25–44 лет с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 14-23. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12974>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Shcherbakova LV, Stakhneva EM, Shramko VS, Mustafina SV, Khudyakova AD, Ragino Yul. Associations of adipocytokine and metaboliv hormone level in young people aged 25–44 years with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):14-23. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12974>

ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



© В.В. Мазур*, Е.С. Мазур, Н.Д. Баженов, О.В. Нилова, Т.О. Николаева

Тверской государственной медицинский университет, Тверь, Россия

Обоснование. Избыточное отложение висцерального жира под эпикардом играет важную роль в развитии целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемического инсульта. Поскольку у больных фибрилляцией предсердий (ФП) более половины инсультов являются кардиоэмболическими, а источником тромбоэмболических осложнений служит ушко левого предсердия (УЛП), то можно предположить, что избыток эпикардиального жира (ЭЖ) способствует развитию тромбоза в УЛП. В литературе не представлено результатов исследования взаимосвязи между количеством ЭЖ и тромбозом УЛП у больных ФП, что делает актуальным изучение данного вопроса.

Цель. Изучить влияние ЭЖ на тромбоз УЛП и скорость изгнания из него крови у больных персистирующей ФП.

Материалы и методы. Перед планируемой кардиоверсией больным персистирующей ФП были выполнены чреспищеводная и трансторакальная эхокардиография. При чреспищеводном исследовании измерялась скорость изгнания крови из УЛП, а также толщина межпредсердной перегородки и левого бокового гребня, среднее значение которых использовалось для оценки количества левопредсердного ЭЖ. При трансторакальном исследовании измерялась толщина правожелудочкового жира (ПЖЖ), то есть ЭЖ в области передней стенки правого желудочка.

Результаты. Из 486 больных персистирующей ФП (возраст 64,0 [59,0; 70,0] года, мужчин 58,0%) тромб в УЛП выявлен у 42 (8,6%) пациентов. У больных с тромбом были больше толщина левопредсердного ЭЖ (9,30 [9,05; 9,55] против 7,70 [7,03; 8,28] мм, $p < 0,001$) и ПЖЖ (8,05 [7,90; 8,90] против 7,80 [7,20; 8,40] мм, $p = 0,001$), но меньше скорость изгнания крови из УЛП (20,0 [14,0; 26,0] против 32,0 [26,0; 39,0] см/с, $p < 0,001$). Площадь под кривой ошибок для толщины левопредсердного ЭЖ, как предиктора тромбоза УЛП, оказалась существенно больше, чем для толщины ПЖЖ: 0,947 (0,923–0,965) против 0,661 (0,617–0,703), $p < 0,001$. Толщина левопредсердного ЭЖ более 8,6 мм повышает риск тромбоза УЛП в 70,1 (24,1–204,2) раза. Анализ множественной линейной регрессии не выявил независимого влияния толщины левопредсердного ЭЖ ($b = -0,0951 \pm 0,6163$, $p = 0,877$) и ПЖЖ ($b = 0,6764 \pm 0,4383$, $p = 0,124$) на скорость кровотока в УЛП.

Заключение. У больных персистирующей ФП увеличение количества эпикардиального жира повышает шансы развития тромбоза УЛП, но не влияет на скорость изгнания из него крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпикардиальный жир; фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография; тромбоз ушка левого предсердия.

EPICARDIAL FAT AND LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

© Vera V. Mazur*, Evgeniy S. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Oksana V. Nilova, Tatyana O. Nikolaeva

Tver State Medical University, Tver, Russia

BACKGROUND: Excessive deposition of the epicardial adipose tissue (EAT) plays a role in the development of a number of cardiovascular diseases, including ischemic stroke. As more than half of strokes in patients with atrial fibrillation (AF) are cardioembolic, and the source of thromboembolic complications is the left atrial appendage (LAA), it can be assumed that excess EAT contributes to the development of LAA thrombus. The literature does not present the results of a study of the relationship between the amount of EAT and LAA thrombus in patients with AF, which makes it relevant to study this issue.

AIM: to study the effect of EAT on LAA thrombosis and the emptying flow velocity from the LAA in patients with persistent AF.

MATERIALS AND METHODS: The patients with persistent AF underwent transesophageal and transthoracic echocardiography before the planned cardioversion. The transesophageal echocardiography measured the emptying flow velocity from the LAA, and the thickness of the interatrial septum and the left lateral ridge, the average value of which was used to estimate the amount of left atrial EAT. The thickness of the anterior wall of the right ventricular EAT was measured by transthoracic echocardiography.

RESULTS: The LAA thrombus was detected in 42 (8.6%) patients of 486 patients with persistent AF (age 64.0 [59.0; 70.0] years, men 58.0%). Patients with thrombus had greater thickness of the left atrial EAT (9.30 [9.05; 9.55] vs. 7.70 [7.03; 8.28] mm, $p < 0.001$) and of the right ventricular EAT (8.05 [7, 90; 8.90] versus 7.80 [7.20; 8.40] mm, $p = 0.001$), but the emptying flow velocity from the LAA is lower (20.0 [14.0; 26.0] versus 32.0 [26.0; 39.0] cm/s, $p < 0.001$). Area under the receiver operator characteristic curve for the thickness of the left atrial EAT, as a predictor of the LAA thrombosis, was significantly larger than for the thickness of the right ventricular EAT: 0.947 (0.923–0.965) versus 0.661 (0.617–0.703), $p < 0.001$. The thickness of the left

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



atrial EAT more than 8.6 mm increases the chances of LAA thrombosis by 70.1 (24.1–204.2) times. Analysis of multiple linear regression did not reveal an independent effect of the thickness of the left atrial EAT ($b = -0.0951 \pm 0.6163$, $p = 0.877$) and of the right ventricular EAT ($b = 0.6764 \pm 0.4383$, $p = 0.124$) on the emptying flow velocity from the LAA.

CONCLUSION: The increased of the thickness of EAT increases the chances of developing LAA thrombosis in patients with persistent AF, but does not affect on the emptying flow velocity from the LAA.

KEYWORDS: epicardial fat; atrial fibrillation; transesophageal echocardiography; the left atrial appendage thrombosis.

ОБОСНОВАНИЕ

Избыточное отложение висцерального жира под эпикардом (эпикардальное ожирение) играет роль в развитии целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний [1], в том числе ишемического инсульта [2]. Так, K. Cosansu и S. Yilmaz [3] сравнили толщину правожелудочкового жира (ПЖЖ), то есть эпикардального жира, прилежащего к передней стенке правого желудочка, у 80 больных фибрилляцией предсердий (ФП) с острым ишемическим инсультом и 80 больных ФП того же возраста и пола без нарушения мозгового кровообращения. Толщина ПЖЖ у больных с инсультом оказалась на $2,65$ (95% ДИ $2,26-3,03$) мм больше, чем в альтернативной группе ($8,55 \pm 1,08$ против $5,90 \pm 1,35$ мм; $p < 0,0001$). В исследовании A. Gürdal et al. [4] толщина ПЖЖ у молодых пациентов с эмболическим инсультом неустановленного происхождения оказалась на $1,55$ ($1,23-1,86$) мм больше, чем в контрольной группе ($5,51 \pm 0,82$ против $3,96 \pm 0,51$ мм, $p < 0,0001$).

Поскольку у больных ФП более половины инсультов являются кардиоэмболическими [5], можно предположить, что избыток эпикардального жира способствует развитию тромбоза ушка левого предсердия (УЛП), служащего основным источником тромбоэмболических осложнений при ФП. В литературе не представлено результатов исследования взаимосвязи между эпикардальным ожирением и тромбозом УЛП у больных ФП, что может быть связано с трудностью одновременного определения как наличия тромба в УЛП, так и количества эпикардального жира. «Золотым стандартом» диагностики предсердного тромбоза является чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ), а для оценки количества эпикардального жира обычно используются компьютерная или магниторезонансная томография, либо трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ), позволяющая измерить толщину ПЖЖ [6]. Однако еще в 2005 г. A. Lopez-Candales et al. [7] показали, что у больных ФП толщина межпредсердной перегородки, измеренная при ЧП-ЭхоКГ, в среднем больше, чем у пациентов без аритмии ($0,75 \pm 0,27$ против $0,60 \pm 0,16$ см, $p < 0,006$), и связали увеличение ее толщины с избыточным накоплением эпикардального жира. Более поздние исследования, выполненные с помощью магниторезонансной томографии, подтвердили внедрение эпикардального жира как в межпредсердную перегородку, так и в левый боковой гребень [8], что позволяет использовать измерение толщины этих структур для оценки количества эпикардального жира, непосредственно соприкасающегося с миокардом левого предсердия [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние эпикардального жира на тромбоз УЛП и скорость изгнания из него крови у больных персистирующей ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в клинике ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России с 11.11.2019 по 31.01.2023.

Исследуемая популяция

В исследование включались больные персистирующей ФП, которым перед планируемым восстановлением синусового ритма были выполнены ЧП-ЭхоКГ и ТТ-ЭхоКГ.

Критерии исключения. В исследование не включались больные с умеренным и выраженным стенозом митрального клапана, а также больные с механическими протезами клапанов сердца. Других ограничений на включение в исследование не было.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Использовалась сплошная выборка.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное одномоментное исследование.

Методы

Учитывались пол и возраст пациента, по анамнестическим данным и медицинской документации определялось наличие заболеваний, входящих в клиническую шкалу оценки риска инсульта CHA₂DS₂-VASc, — артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета 2 типа (СД2), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и перенесенного мозгового инсульта. Уточнялась продолжительность приема (до 3 недель или более) варфарина или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). По результатам измерения роста и массы тела рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).

Эхокардиографические исследования выполнялись на аппарате Vivid S70 (GE, США). При ТТ-ЭхоКГ у всех больных была измерена толщина ПЖЖ по методике G. Iacobellis et al. [10], то есть в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка. Толщина ПЖЖ принималась равной расстоянию между миокардом свободной стенки правого желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков. При этом ультразвуковой луч, по ходу которого проводилось измерение толщины эпикардального жира, пересекал корень аорты в области его фиброзного кольца.

Для ЧП-ЭхоКГ использовался матричный мультиплановый фазированный датчик (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц.

Измерение скорости изгнания крови из УЛП проводилось в поперечном сечении из среднепищеводного доступа с визуализацией короткой оси аортального клапана. Скорость измерялась в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования при расположении контрольного объема на 1 см вглубь от устья УЛП в горизонтальной плоскости. При этом за линию, отграничивающую устье УЛП от полости левого предсердия, принималась прямая, проведенная от центра смыкания створок аортального клапана до левого латерального (кумадинова) гребня. Пиковые значения скорости изгнания измерялись в пяти последовательных кардиоциклах с последующим их усреднением.

При ЧП-ЭхоКГ измерялась толщина межпредсердной перегородки и левого бокового гребня и рассчитывалось их среднее значение, которое использовалось для оценки количества левопредсердного жира (ЛПЖ). Толщина межпредсердной перегородки измерялась в бикавальной позиции на 1 см выше овальной ямки. Измерение толщины левого бокового гребня проводилось в двухкамерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в приложении MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Поскольку распределение числовых переменных, за исключением толщины ЛПЖ, отличалось от нормального, для характеристики средних значений использовались медианы и межквартильные интервалы, а для сравнения медиан — критерий Манна-Уитни. Сравнение выборочных долей проводилось по критерию хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность распределения, а при недостаточном

числе значений в ячейках четырехпольной таблицы — с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Для изучения взаимосвязи между количеством эпикардального жира и тромбозом УЛП выполнялся анализ характеристических кривых (ROC-анализ), а для выявления факторов, влияющих на скорость изгнания крови из УЛП, — анализ множественной линейной регрессии. Результаты признавались статистически значимыми при вероятности нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, протокол №7 от 20.04.2019 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 486 больных персистирующей ФП перед планируемым восстановлением синусового ритма. Возраст обследованных больных варьировал от 23 до 88 лет, мужчин было в 1,4 раза больше, чем женщин (табл. 1). АГ отмечалась у большинства пациентов, СД — у каждого пятого. Другие сопутствующие заболевания встречались значительно реже. ИМТ варьировал от 17,9 до 56,1 кг/м², ожирение отмечалось у 238 (49,0%) пациентов. Толщина ПЖЖ варьировала от 5,3 до 13,5 мм, толщина ЛПЖ — от 5,6 до 10,9 мм, скорость изгнания крови из УЛП — от 4 до 78 см/с. Подавляющее большинство больных принимало ПОАК, продолжительность приема в большинстве случаев превышала 3 недели. Тромб в УЛП выявлен у 42 (8,6%) больных.

Таблица 1. Характеристика больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Table 1. Characteristics of patients with persistent atrial fibrillation

Показатель	Все больные (n=486)	Тромб в УЛП		P
		Нет (n=444)	Есть (n=42)	
Мужчин, n (%)	282 (58,0)	262 (59,0)	20 (47,6)	0,153
Возраст, лет	64,0 [59,0; 70,0]	64,0 [58,0; 70,0]	64,5 [61,0; 70,0]	0,563
АГ, n (%)	347 (71,4)	317 (71,4)	30 (71,4)	0,997
СД, n (%)	100 (20,6)	87 (19,6)	13 (31,0)	0,082
ИБС, n (%)	63 (13,0)	54 (12,2)	9 (21,4)	0,088
Инсульт, n (%)	41 (8,4)	38 (8,6)	3 (7,1)	0,753
ХСН, n (%)	36 (7,4)	29 (6,5)	7 (16,7)	0,017
ИМТ, кг/м ²	29,9 [26,8; 33,6]	30,0 [26,8; 33,6]	29,2 [25,8; 33,6]	0,586
Толщина ПЖЖ, мм	7,90 [7,20; 8,50]	7,80 [7,20; 8,40]	8,05 [7,90; 8,90]	0,001
Толщина ЛПЖ, мм	7,83 [7,10; 8,45]	7,70 [7,03; 8,28]	9,30 [9,05; 9,55]	<0,001
ПОАК, n (%)	450 (92,6)	413 (93,0)	37 (88,1)	0,245
АКТ более 3 нед, n (%)	308 (63,4)	281 (63,3)	27 (64,3)	0,898
Кровоток в УЛП, см/с	31,0 [24,0; 38,0]	32,0 [26,0; 39,0]	20,0 [14,0; 26,0]	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q₁; Q₃] или абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПЖ — левопредсердный жир, ПЖЖ — правожелудочковый жир, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, УЛП — ушко левого предсердия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. Data are presented as median and interquartile range — Me [Q₁; Q₃] or absolute and relative to the number of carriers of the characteristic — n (%). АГ — arterial hypertension, АКТ — anticoagulant therapy, ИБС — coronary heart disease, ИМТ — body mass index, ЛПЖ — left atrial fat, ПЖЖ — right ventricular fat, ПОАК — direct oral anticoagulants, СД — diabetes mellitus, УЛП — left atrial appendage, ХСН — chronic heart failure.

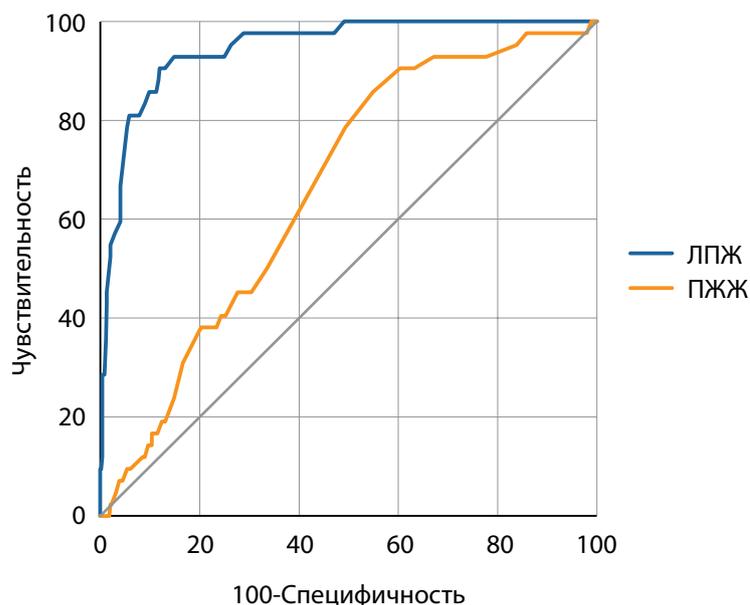


Рисунок 1. Кривые ошибок для толщины левопредсердного (ЛПЖ) и правожелудочкового жира (ПЖЖ) как предикторов тромбоза ушка левого предсердия.

Figure 1. Receiver operating characteristic curves for left atrial (ЛПЖ) and right ventricular fat (ПЖЖ) thickness as predictors of left atrial appendage thrombosis.

Между больными с тромбозом и без тромбоза УЛП не выявлено статистически значимых различий по возрасту, половому составу и распространенности сопутствующих заболеваний, за исключением ХСН, которая у больных с тромбозом УЛП отмечалась в 2,6 раза чаще, чем в альтернативной группе. Межгрупповых различий по ИМТ выявлено не было, однако медианы толщины ПЖЖ и ЛПЖ у больных с тромбозом УЛП были больше, чем у больных без тромбоза, соответственно, на 0,50 (95% ДИ 0,20–0,90) и 1,55 (1,35–1,80) мм. Скорость изгнания крови из УЛП при наличии в нем тромба была в среднем ниже на 12,0 (9,0–15,0) см/с.

О тесной связи между толщиной ЛПЖ и тромбозом УЛП свидетельствует площадь под кривой ошибок (AUC), достигающая 0,947 (0,923–0,965), $p < 0,0001$. Связь толщины ПЖЖ с тромбозом УЛП значительно слабее: AUC = 0,661 (0,617–0,703), $p < 0,0001$, разность площадей — 0,286 (0,215–0,356), $p < 0,0001$ (рис. 1).

Толщина ЛПЖ более 8,6 мм выявлена у 38 (90,5%) из 42 больных с тромбом УЛП и у 53 (11,9%) из 444 боль-

ных без тромбоза, что позволяет рассматривать такую толщину ЛПЖ в качестве фактора риска, повышающего шансы развития тромбоза в 70,1 (24,1–204,2) раза.

Толщину ПЖЖ более 7,7 мм можно использовать в качестве предиктора выявления тромба в УЛП при ЧП-ЭхоКГ, однако характеристики этого предиктора очень скромные: чувствительность 85,7% (71,5–94,6), специфичность 45,1% (40,4–49,8), отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результата — 1,56 и 0,32.

Выше отмечалось, что у больных с тромбозом УЛП скорость изгнания крови из него в среднем была на 12,0 см/с (95% ДИ 9,0–15,0) ниже, чем в альтернативной группе. Наряду с этим у больных с тромбозом УЛП чаще отмечалась ХСН и в среднем была больше толщина ЛПЖ и ПЖЖ (табл. 1). Для выявления независимого влияния указанных факторов на скорость кровотока в УЛП был выполнен анализ множественной линейной регрессии, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты анализа множественной линейной регрессии скорости кровотока в ушке левого предсердия

Table 2. Results of multiple linear regression analysis of blood flow velocity in the left atrial appendage

Независимая переменная	Зависимая переменная — кровоток в УЛП, см/с			
	b	SE	p	r _{частный}
Тромб в УЛП, да/нет	-11,8950	1,8607	<0,001	-0,2826
ХСН, да/нет	-4,6927	1,7628	0,008	-0,1217
Толщина ЛПЖ, мм	-0,0951	0,6163	0,877	-0,0071
Толщина ПЖЖ, мм	0,6764	0,4383	0,124	0,0709
Константа	28,9750	–	–	–
Для модели	R ² = 0,1243; p < 0,0001			

Примечание. ЛПЖ — левопредсердный жир, ПЖЖ — правожелудочковый жир, УЛП — ушко левого предсердия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, b — коэффициент при переменной, SE — стандартная ошибка коэффициента, r — коэффициент корреляции, R² — коэффициент детерминации.

Note. ЛПЖ — left atrial fat, ПЖЖ — right ventricular fat, УЛП — left atrial appendage, ХСН — chronic heart failure, b — coefficient of the variable, SE — standard error of the coefficient, r — correlation coefficient, R² — coefficient of determination.

Как следует из представленных в таблице данных, наличие тромба в УЛП ассоциируется со снижением скорости кровотока на 11,9 (8,3–15,5) см/с, а наличие ХСН — на 4,7 (1,2–8,1) см/с. Толщина ЛПЖ и ПЖЖ статистически значимого влияния на скорость изгнания крови из УЛП не оказывает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование выявило у больных персистирующей ФП статистически значимую связь между тромбозом УЛП и количеством эпикардального жира, оцениваемого как по толщине ЛПЖ, так и по толщине ПЖЖ. Причем, судя по площади под кривой ошибок, связь тромбоза с толщиной ЛПЖ значительно сильнее, чем с толщиной ПЖЖ (AUC 0,947 против 0,661; $p < 0,0001$).

Толщина ПЖЖ тесно коррелирует с объемом эпикардального жира, измеренным при магниторезонансной томографии ($r=0,91$, $p < 0,01$) [10], что позволяет использовать данный эхокардиографический показатель для диагностики эпикардального ожирения. Критерием последнего предлагается считать толщину ПЖЖ ≥ 5 мм у лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм у лиц от 45 до 55 лет и ≥ 7 мм у лиц старше 55 лет [6].

Возможность использования толщины ЛПЖ для оценки общего количества ЛПЖ [8] требует доказательства путем сравнения с результатами магниторезонансной или компьютерной томографии, однако имеются косвенные свидетельства такой возможности.

В исследовании Н.М. Tsao et al. [10] было показано, что у больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, объем ЛПЖ в среднем был в 1,77 раза больше, чем у больных неосложненной ФП ($53,07 \pm 14,67$ против $29,85 \pm 10,14$ см³, $p < 0,0001$). В настоящем исследовании толщина ЛПЖ у больных с тромбозом УЛП оказалась в 1,2 раза больше, чем у больных без тромбоза (9,3 против 7,7 мм). Поскольку изменение линейных показателей в k раз ведет к изменению объемных показателей в k^3 раз, возрастание толщины ЛПЖ в 1,2 раза свидетельствует о возрастании объема ЛПЖ в $1,23=1,73$ раза. Таким образом, в обоих исследованиях выявлены вполне сопоставимые различия количества ЛПЖ между больными с тромбозом УЛП или перенесенным кардиоэмболическим инсультом и больными с неосложненной ФП. Это позволяет считать толщину ЛПЖ, определенную при ЧП-ЭхоКГ, вполне пригодной для оценки общего количества эпикардального жира, непосредственно контактирующего с миокардом левого предсердия.

Тот факт, что тромбоз УЛП у больных ФП тесно связан с количеством ЛПЖ и весьма слабо с общим количеством эпикардального жира, позволяет считать, что в развитии тромбоза играет роль именно левопредсердное ожирение, то есть увеличение количества эпикардального жира, непосредственно прилежащего к миокарду левого предсердия. Критерием левопредсердного ожирения можно считать толщину ЛПЖ более 8,6 мм, повышающую шансы развития тромбоза в 70,1 (24,1–204,2) раза.

Возможны два механизма влияния левопредсердного ожирения на вероятность развития тромба в УЛП. Во-первых, избыток ЛПЖ может нарушать отток крови из УЛП, способствуя тем самым образованию в нем тром-

ба. Во-вторых, образование тромба может быть индуцировано паракринным действием продуцируемых ЛПЖ биологически активных веществ. Первая гипотеза была высказана Н.М. Tsao et al. [11], показавшими в своем исследовании наличие отрицательной корреляции объема ЛПЖ с фракцией опорожнения УЛП ($r=-0,464$, $p < 0,001$) и плотностью его контрастирования ($r=-0,466$, $p < 0,001$). Эта связь была выявлена на фоне синусового ритма, однако, судя по результатам настоящего исследования, на фоне ФП количество ЛПЖ не оказывает заметного влияния на скорость кровотока в УЛП.

Эпикардальный жир продуцирует большое количество биологически активных веществ, в частности провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии фиброза миокарда левого предсердия [12, 13, 14, 15]. Роль левопредсердного ожирения в развитии ФП иллюстрируют результаты уже упоминавшегося исследования Н.М. Tsao et al. [11], показавших, что у больных неосложненной ФП объем ЛПЖ на 8,40 (3,66–13,1) мл больше, чем в контрольной группе ($29,85 \pm 10,14$ против $21,46 \pm 5,81$ мл, $p=0,0021$).

Учитывая анатомическую близость эпикардального жира и эндокарда УЛП (толщина миокарда УЛП не превышает 1 мм), можно предположить, что продуцируемые адипоцитами интерлейкины повреждают не только миокард, но и эндокард УЛП, что способствует образованию тромба в его полости. Эта гипотеза позволяет объяснить, почему увеличение толщины ЛПЖ у больных ФП не ведет к снижению скорости изгнания крови из УЛП, но ассоциируется с возрастанием частоты выявления в нем тромба.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании использован новый метод оценки количества левопредсердного эпикардального жира — расчет среднего значения толщины межпредсердной перегородки и левого бокового гребня. Сопоставление результатов настоящего исследования с данными литературы позволяет считать, что этот показатель адекватно отражает общее количество левопредсердного жира, но это предположение требует доказательства путем прямого сравнения данных, полученных при ЧП-ЭхоКГ с результатами одного из референтных методов, то есть с результатами определения объема ЛПЖ с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии.

Результаты настоящего исследования позволяют считать, что влияние ЛПЖ на вероятность развития тромбоза УЛП реализуется через повреждение эндокарда УЛП биологически активными веществами адипоцитов. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении, например, путем изучения взаимосвязи между количеством ЛПЖ и содержанием в крови маркеров эндотелиальной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных персистирующей ФП увеличение количества эпикардального жира повышает шансы развития тромбоза УЛП, но не влияет на скорость изгнания из него крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом и инструментальном обеспечении ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

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

Участие авторов. Мазур Е.С. — вклад в концепцию исследования, анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенно важной правки с целью повышения научной ценности статьи;

Мазур В.В. — вклад в дизайн исследования, получение и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Баженов Н.Д. — вклад в получение результатов и внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Нилова О.В. — вклад в получение данных, интерпретацию результатов и написание статьи; Николаева Т.О. — вклад в получение, анализ данных и 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

1. Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. — 2022. — Т. 27. — №51. — С. 33–39. [Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(15):4872. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4872>
2. Rosa MI, Grande AJ, Lima LD, et al. Association Between Epicardial Adipose Tissue and Stroke. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 8:658445. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.658445>
3. Cosansu K, Yilmaz S. Is epicardial fat thickness associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29:104900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104900>
4. Gürdal A, Keskin K, Orken DN, et al. Evaluation of epicardial fat thickness in young patients with embolic stroke of undetermined source. *Neurologist*. 2018; 23:113–7. doi: <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000182>
5. Гераскина Л.А., Алиева М.М., Фоныкин А.В., и др. Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика // *Атеротромбоз*. — 2020. — №2. — С. 7–16. [Geraskina LA, Alieva MM, Fonyakin AV, et al. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention. *Atherothrombosis*. 2020;(2):7-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-7-16>
6. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т.144. — №4. — С. 81–87. [Kuznetsova TYu, Chumakova GA, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol*. 2017;4(144):81–87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>
7. Lopez-Candales A, Grewal H, Katz W. The importance of increased interatrial septal thickness in patients with atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Echocardiography*. 2005;22(5):408–414. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2005.04088.x>
8. Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, et al. The intrusive nature of epicardial adipose tissue as revealed by cardiac magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2019;29(2):45–51. doi: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_22_19
9. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. Эпикардиальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 316–325. [Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-325. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12614>
10. Iacobellis G, Willens H. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;23:1311-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>
11. Tsao HM, Hu WC, Tsai PH, et al. The abundance of epicardial adipose tissue surrounding left atrium is associated with the occurrence of stroke in patients with atrial fibrillation. *Medicine*. 2016; 95(14): 1–8. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003260>
12. Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамян К.Г. Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 26–31. [Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Comparative evaluation of markers of inflammation and fibrosis in patients with various clinical forms of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):26-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-26-31>
13. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Павлова В.А., и др. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 11. — С. 74–81. [Ionin VA, Barashkova EI, Pavlova VA, et al. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4752>
14. Ионин В.А., Заславская Е.Л., Барашкова Е.И., и др. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 7. — С. 69-79. [Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4579. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4579>
15. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Заславская Е.Л., и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 3. — С. 36-45. [Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4343>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Мазур Вера Вячеславовна, д.м.н. [Vera V. Mazur, MD, PhD]; адрес: Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4 [address: 4, Sovetskaya street, 170100 Tver, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>; eLibrary SPIN: 9798-0540; e-mail: vera.v.mazur@gmail.com

Мазур Евгений Станиславович, д.м.н., профессор [Evgeniy S. Mazur, MD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>; eLibrary SPIN: 3898-6719; e-mail: mazur-tver@mail.ru

Баженов Николай Дмитриевич, к.м.н. [Nikolay D. Bazhenov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>;

eLibrary SPIN: 1053-3892; e-mail: bazhenovnd@mail.ru

Нилова Оксана Владимировна, к.м.н. [Oksana V. Nilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0648-5358>;

eLibrary SPIN: 1881-9917; e-mail: tevirp69@mail.ru

Николаева Татьяна Олеговна, к.м.н. [Tatyana O. Nikolaeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1103-5001>;

eLibrary SPIN: 2735-3369; e-mail: tabo05610@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Нилова О.В., Николаева Т.О. Эпикардальный жир и тромбоз ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13030>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Nilova OV, Nikolaeva TO. Epicardial fat and left atrial appendage thrombosis in patients with persistent atrial fibrillation. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13030>

СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ И МИОКИНОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА ПЕЧЕНОЧНОЙ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЛИПАЗЫ rs2070895 ПРИ ОЖИРЕНИИ



© А.В. Шестопалов^{1,2,3}, В.В. Давыдов^{1,2*}, Г.Ц. Туманян⁴, Е.Д. Теплякова⁴, Т.П. Шкурат⁵, Е.В. Машкина⁵, М.А. Шкурат^{5,6}, А.М. Гапонов⁷, О.В. Борисенко¹, С.А. Румянцев^{1,2,8}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

⁴Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Южный Федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁶ООО «Наука», Ростов-на-Дону, Россия

⁷Научно-исследовательский институт Общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Москва, Россия

⁸Центр цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья» Москва, Россия

Обоснование. Особая роль в развитии ожирения отводится генетическому полиморфизму ферментов липидного обмена, к числу которых относится триацилглицероллипаза. Однако до настоящего времени все еще отсутствуют сведения о взаимоотношении однонуклеотидного полиморфизма (snp) гена триацилглицероллипазы (*LIPC*) и состоянием эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении в детском и подростковом возрасте.

Цель. Целью работы явилось исследование взаимосвязи snp *LIPC* по rs2070895 с изменением содержания адипокинов, миокинов и величины показателей метаболизма липидов в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

Материалы и методы. У 96 здоровых детей и подростков разного пола и 98 их сверстников с ожирением было проведено исследование по оценке snp гена *LIPC* по rs2070895. В сыворотке крови обследуемых определялось содержание общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, триацилглицеролов, глюкозы, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также уровня лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миостатина, FGF21, остеокина, онкостатина М, инсулина и аспросина.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ожирение у мальчиков сопровождается гиперлептинемией, возникновением инсулинорезистентности и нарушений со стороны липидного обмена крови. У носителей гетерозиготного аллеля -250G/A при ожирении уменьшаются дислипидемия и атерогенез, но усиливается альтерация внутренних органов. У девочек с разными генотипами *LIPC* по rs2070895 при ожирении происходит повышение уровня лептина и апелина, а также ирисина и инсулина в крови. У девочек — носителей гомозиготного аллеля -250G/G в дополнение к тому уменьшается содержание резистина, аспросина и пролактина в крови, что нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. У девочек с гетерозиготным аллелем при ожирении увеличивается уровень адипсина, FGF-21, онкостатина М и остеокина, что нехарактерно для девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля. На фоне изменений в содержании адипокинов и миокинов у девочек, гомозиготных по *LIPC*, при ожирении возникает дислипидемия, которая нехарактерна для девочек, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A.

Заключение. Генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 оказывает зависимые от пола эффекты на уровень адипокинов, миокинов и показатели липидного обмена в крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; дети и подростки; однонуклеотидный полиморфизм; триацилглицероллипаза; адипокины; миокины.

CONTENT OF ADIPOKINES AND MYOKINES IN THE BLOOD OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY WITH POLYMORPHISM OF THE GENE OF LIVER TRIACYLGLYCEROL LIPASE rs2070895

© Alexander V. Shestopalov^{1,2,3}, Vadim V. Davydov^{1,2*}, Genrik T. Tumanyan⁴, Elena D. Teplyakova⁴, Tatiana P. Shkurat⁵, Elena V. Mashkina⁵, Mikhail A. Shkurat^{5,6}, Andrey M. Gaponov⁷, Olga V. Borisenko¹, Sergey A. Roumiantsev^{1,2,8}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

⁴Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu, Russia

⁵Southern Federal University, Rostov-na-Donu, Russia

⁶Limited Liability company "Nauka", Rostov-na-Donu, Russia

⁷Research Institute of General Reanimatology named after V.A. Negovsky, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

⁸Center of Digital and Translational Biomedicine «Center of Molecular Health», Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



BACKGROUND: A special role in the development of obesity is given to the genetic polymorphism of lipid metabolism enzymes, which include triacylglycerol lipase. However, there is still no information about the relationship between the single nucleotide polymorphism (snp) of the triacylglycerol lipase (*LIPC*) gene and the state of the endocrine function of mesenchymal tissues in childhood and adolescence obesity.

AIM: The aim of the work was to study the relationship between snp *LIPC* for rs2070895 and changes in the content of adipokines, myokines, and the values of blood lipid metabolism in obese children and adolescents with different sexes.

MATERIALS AND METHODS: In 96 healthy children and adolescents of different sexes and 98 obese peers, a study was conducted to assess the snp of the *LIPC* by rs2070895. In the blood serum of the examined, the content of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, triacylglycerols, glucose, activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, as well as the level of leptin, adiponectin, resistin, apelin, irisin, adipisin, myostatin, FGF21, osteocrone, oncostatin M, insulin and asprosin.

RESULTS AND DISCUSSION: It has been established that obesity in boys is accompanied by hyperleptinemia, the occurrence of insulin resistance and disorders of blood lipid metabolism. In carriers of the heterozygous allele -250G/A, dyslipidemia and atherogenesis decrease in obesity, but alteration of internal organs increases. In girls with different *LIPC* genotypes for rs2070895, with obesity, there is an increase in the level of leptin and apelin, as well as irisin and insulin in the blood. In girls with the homozygous allele -250G/G, in addition to that, the content of resistin, asprosin and prolactin decreases in the blood, which is not are typical for girls with the heterozygous allele -250G/A. In obese girls with the heterozygous allele, the levels of adipisin, FGF-21, oncostatin M, and osteocrone increase, which are not typical for obese girls with the homozygous allele. Against the background of changes in the content of adipokines and myokines in girls homozygous for *LIPC*, obesity occurs dyslipemia, which is not typical for girls with the heterozygous allele -250G/A.

CONCLUSION: The snp of *LIPC* at rs2070895 has sex-dependent effects on the levels of adipokines, myokines, and parameters lipid metabolism in the blood.

KEYWORDS: obesity; children and adolescents; single nucleotide polymorphism; triacylglycerol lipase; adipokines; myokines.

ОБОСНОВАНИЕ

До настоящего времени в экономически развитых странах сохраняется выраженная тенденция к повышению распространенности ожирения среди детей и подростков [1]. Это определяет высокую актуальность разработки новых эффективных подходов к лечению и профилактике данного заболевания.

Согласно современным представлениям, существуют различные причины возникновения ожирения. Особое место среди них занимают генетические факторы, связанные в том числе с генетическим полиморфизмом ферментов, участвующих в липидном обмене [2]. К подобным ферментам относится триацилглицероллипаза, катализирующая гидролиз триацилглицеролов. Данный фермент представляет собой гликопротеин, состоящий из 449 аминокислотных остатков, который синтезируется преимущественно в печени. Здесь он участвует в гидролизе триацилглицеролов (ТАГ) липопротеинов крови (ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП), обеспечивая тем самым их катаболизм.

Ген печеночной триацилглицероллипазы (*LIPC*) имеет непосредственное отношение к регуляции липидного обмена в целом организме. Он находится в хромосоме 15q21 и состоит из 9 экзонов. Полиморфизм этого гена не связан с мутациями в его кодирующей области. Тем не менее с изменениями в промоторной области гена *LIPC* связаны четыре распространенные варианта его однонуклеотидного полиморфизма, среди которых особое место занимает -250G/A (rs2070895) [3, 4]. Согласно литературным данным, с ними связано изменение уровня липопротеинов крови, а появление в результате однонуклеотидного замещения А в аллели сопровождается снижением активности печеночной триацилглицероллипазы и увеличением уровня ЛПВП в крови обследуемых [3, 4]. В периодической литературе встречаются указания на то, что с генетическим полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 у носителей аллели -250А повышается

склонность к сахарному диабету 2 типа [5] и появлению кардиоваскулярной патологии за счет развития каротидного атеросклероза как следствия снижения обратного транспорта холестерина и накопления ТАГ в крови [6, 7]. Подобные изменения при полиморфизме *LIPC* по rs2070895 у носителей аллели -250G/A в генотипе закономерно сопровождаются повышением риска возникновения артериальной гипертензии [8].

Однако несмотря на значительный интерес к изучению роли полиморфизма гена *LIPC* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, до настоящего времени все еще отсутствуют ясные представления об его участии в развитии ожирения в детском и подростковом возрасте. Подобные исследования будут способствовать прогрессу в лабораторной диагностике ожирения и оценке его прогноза в детском и подростковом возрасте.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимосвязи полиморфизма гена *LIPC* (rs2070895) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов, а также показателей липидного и углеводного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследования были выполнены в 2019–2020 гг. В них были включены дети и подростки, обратившиеся в Детскую городскую поликлинику №1 г. Ростова-на-Дону для плановой диспансеризации.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Обследованы дети и подростки с алиментарно-конституциональным ожирением разной степени,

находившиеся на диспансерном учете с установленным диагнозом. Группой сравнения были дети и подростки без ожирения.

Критерии включения в обе группы: возраст от 10 до 18 лет, отсутствие приема антибиотиков, пробиотических и пребиотических препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование, а также подписанное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения из обеих групп: тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная и печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта — неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), а также любое заболевание в острой форме. Дополнительными критериями включения в группу наблюдения были: SDS ИМТ >2,0 и установленный диагноз «Алиментарно-конституциональное ожирение I-III степени».

Исследование проходило на 194 мальчиках и девочках в возрасте от 10 до 18 лет. Проводился сравнительный анализ между здоровыми (n=96) детьми и их сверстниками с ожирением (n=98), между здоровыми мальчиками (дети и подростки) (n=58) и их сверстниками с ожирением (n=48), между здоровыми девочками (дети и подростки) (n=38) и их сверстницами с ожирением (n=50), между здоровыми мальчиками (детьми и подростками) (n=58) и здоровыми девочками (детьми и подростками) (n=38). При этом обследуемые всех групп подразделялись на две подгруппы, в зависимости от выявленного генотипа по полиморфизму *LIPC* (rs2070895) — с гомозиготной -250G/G и с гетерозиготной аллелью -250G/A в генотипе. Половое развитие у всех групп обследуемых соответствовало II-V стадии по Tanner.

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

Выборка участников исследования была случайной.

Дизайн исследования

Одноцентровое, одномоментное.

Описание медицинского вмешательства

У всех обследованных детей и подростков проводилось исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *LIPC* (rs2070895), биохимический анализ крови.

Методы

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводилось с помощью метода термокоагуляции с использованием набора реактивов Lytech (Россия). Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена *LIPC* изучалось с использованием SNP-Express reagent kit Lytech (Россия) при помощи метода ПЦР. Продукты амплификации фракционировались с помощью горизонтального электрофореза в 3-процентном агарозном геле. Обследуемые подразделялись на 2 подгруппы в зависимости от выявленного генотипа по полиморфизму *LIPC* (rs2070895).

Биохимические показатели: общий холестерин (ОХЛ), холестерин ЛПВП (ХЛ-ЛПВП), холестерин ЛПНП (ХЛ-ЛПНП), холестерин ЛПОНП (ХЛ-ЛПОНП) и триацил-

глицеролы (ТАГ) исследовались фотометрическим методом на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония) наборами реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Содержание лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миоостатина, FGF21, остеокина, онкостатина и инсулина измерялось при помощи метода мультиплексного ИФА на анализаторе Magpix (BioRad, США) согласно рекомендациям фирмы производителя, с использованием наборов фирмы Milliplex: Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 и Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2. Концентрация аспросина и пролактинина определялась методом ИФА при помощи тест-системы ELISA KitForAsprosin (Cloud-Clone, США).

Индекс НОМА рассчитывался по формуле: гликемия натощак (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Критерием инсулинорезистентности служило повышение индекса НОМА более 2,7.

Атерогенность сыворотки крови оценивалась согласно рекомендациям Национальной программы по холестерину NCEP ATPIII.

В сыворотке крови определялись также содержание глюкозы и активность аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовалась статистическая программа R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Нормальность распределения полученных результатов оценивалась при помощи теста Шапиро-Уилка. Ввиду отсутствия нормального распределения данные были представлены в виде медианы [Q1; Q4]. Сравнительный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (протокол №186 от 26.06.2019). От всех участников получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из результатов исследований, представленных в таблице 1, здоровые мальчики и подростки с различными генотипами по *LIPC* имели одинаковую величину SDS ИМТ, которая не превышала 0,9. У здоровых девочек с исследованными генотипами *LIPC* SDS ИМТ не превышала 1,0 (табл. 2). При этом у носительниц гомозиготного генотипа печеночной триацилглицероллипазы -250G/G величина данного показателя была в 3 раза ниже, чем у здоровых девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A.

При ожирении у мальчиков, носителей обоих исследованных генотипов, выявлялось в равной мере выраженное повышение SDS ИМТ более 2,0. У девочек с гомозиготной и гетерозиготной аллелью *LIPC* при ожирении также регистрировалось одинаково выраженное увеличение данного показателя более 2,0 (табл. 2). При этом

Таблица 1. Результаты обследования здоровых и больных ожирением мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895Table 1. Results of examination of healthy and obese boys with *LIPC* polymorphism rs2070895

Группа обследованных	Контроль (здоровые)		Ожирение	
	-250G/G	-250G/A	-250G/G	-250G/A
генотип				
количество случаев	35	23	26	22
SDS ИМТ	0,9 [0,53; 1,4]	0,83 [0,23; 1,3]	2,6 [2,4; 2,9] $p_1 < 0,001$ $p_9 < 0,001$	2,87 [2,45; 3,25] $p_2 < 0,001$
Лептин (пг/мл)	2,3 [1,5; 4,0]	2,5 [1,4; 3,5]	19,0 [15,0; 19,3] $p_1 < 0,001$ $p_9 = 0,035$	19,0 [16,2; 24,3] $p_2 < 0,001$ $p_{10} = 0,01$
Адипонектин (мкг/мл)	206 [166; 393]	242 [167; 436]	182 [153; 357] $p_9 = 0,009$	228 [167; 263]
Резистин (нг/мл)	47,5 [15,3; 113]	26,9 [14,1; 67,0]	50,6 [31,1; 104,7]	41,0 [26,9; 75,6]
Апелин (пг/мл)	36 [21; 44]	36 [17; 74]	18,9 [16,3; 31,6] $p_1 = 0,030$ $p_9 < 0,001$	26,9 [16,3; 113] $p_{10} < 0,001$
Аспросин (нг/мл)	0,48 [0,09; 1,4]	0,19 [0; 0,57]	0,25 [0; 0,4] $p_1 = 0,034$	0,25 [0; 0,49]
Пролактин (мЕд/л)	172 [122; 203] $p_5 = 0,029$	125 [101; 155]	124 [73,2; 153] $p_1 = 0,013$	111 [87,4; 180]
Инсулин (нг/мл)	11,2 [9,6; 17,6]	12,1 [6,7; 16,5]	29,3 [20,2; 43,0] $p_1 < 0,001$	29,5 [19,0; 39,2] $p_2 < 0,001$
Индекс НОМА	1,9 [1,4; 2,8]	1,5 [1,1; 2,4]	4,9 [3,4; 7,1] $p_1 < 0,001$	5,6 [3,6; 7,5] $p_2 < 0,001$
FGF21 (нг/мл)	14 [10; 18]	15 [10; 21,5]	18,4 [9,5; 52,9]	18,4 [13,2; 32,8]
Ирисин (нг/мл)	133 [94; 244]	230 [134; 244]	244 [94; 335] $p_1 = 0,004$	187 [98; 281] $p_{10} = 0,013$
Адипсин (мкг/мл)	2,3 [1,6; 3,3]	2,9 [2,0; 4,3]	4,3 [3,0; 4,6] $p_1 = 0,001$	4,4 [2,9; 5,0]
Миостатин (нг/мл)	337 [288; 488]	371 [253; 488]	361 [290; 488]	372 [236; 497]
Онкостатин (пг/мл)	13 [7; 17,5]	10 [8,5; 18,5]	7 [6; 12] $p_9 < 0,001$	13,5 [8; 21,5] $p_7 = 0,03$
Остеокрин (нг/мл)	85 [63,5; 99,5]	93 [51,5; 110,5]	68,4 [51,9; 101,7] $p_9 = 0,016$	82,3 [53,6; 111]
Данные клинических лабораторных исследований				
Глюкоза (ммоль/л)	3,3 [2,9; 3,9]	3,5 [3,0; 3,8]	4,3 [3,5; 4,6] $p_1 < 0,001$	4,5 [4,1; 4,7] $p_2 < 0,001$
АЛТ (Ед/л)	13,8 [11,4; 18]	13,0 [9,3; 16,6]	18,9 [13,2; 33,4] $p_1 = 0,04$	22,2 [15,3; 26,9] $p_2 = 0,001$ $p_{10} = 0,004$
АСТ (Ед/л)	24,2 [21,9; 27,9] $p_5 = 0,046$	22,2 [17,8; 25]	26,6 [22,5; 33,7] $p_9 = 0,006$	25,7 [24,4; 27,6] $p_2 = 0,018$
Холестерол общий (ммоль/л)	3,9 [3,6; 4,6]	4,0 [3,3; 4,7]	3,9 [3,7; 4,4]	3,9 [3,6; 4,4]
Холестерол ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,2; 1,4]	1,4 [1,1; 1,5]	1,1 [0,9; 1,2] $p_1 = 0,002$	1,2 [1,0; 1,5]
Холестерол ЛПНП (ммоль/л)	2,4 [1,9; 2,9]	2,1 [1,6; 2,9]	2,2 [1,8; 2,6]	2,1 [1,7; 2,4]
Холестерол ЛПОНП (ммоль/л)	0,3 [0,2; 0,6]	0,4 [0,3; 0,5]	0,6 [0,5; 0,9] $p_1 < 0,001$	0,6 [0,4; 0,7] $p_2 = 0,007$
Триацилглицеролы (ммоль/л)	0,6 [0,5; 1,2]	0,8 [0,5; 1,1]	1,2 [1,0; 1,8] $p_1 < 0,001$	1,1 [0,9; 1,4] $p_2 = 0,006$
Коэфф. атерогенности	2,0 [1,6; 2,5]	2,1 [1,7; 2,6]	2,6 [2,1; 3,2] $p_1 = 0,01$	2,3 [1,8; 2,6]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$): P_1 — здоровые мальчики с генотипом G/G к мальчикам с ожирением с генотипом G/G; P_2 — здоровые мальчики с генотипом G/A к мальчикам с ожирением с генотипом G/A; P_5 — здоровые мальчики с генотипом G/G к здоровым мальчикам с генотипом G/A; P_7 — мальчики с ожирением с генотипом G/G к мальчикам с ожирением с генотипом G/A; P_9 — мальчики с ожирением с генотипом G/G к девочкам с ожирением с генотипом G/G; P_{10} — мальчики с ожирением с генотипом G/A к девочкам с ожирением с генотипом G/A.

Note: The table contains statistically significant p values ($p < 0.05$) between the compared groups: P_1 — obese G/G boys compared to healthy G/G boys; P_2 — obese G/A boys compared to healthy G/A boys; P_5 — healthy G/G boys compared to healthy G/A boys; P_7 — obese G/G boys compared to obese G/A boys; P_9 — obese G/G boys compared to obese G/G girls; P_{10} — obese G/A boys compared to obese G/A girls.

Таблица 2. Результаты обследования здоровых и больных ожирением девочек с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895
Table 2. Results of examination of healthy and obese girls with *LIPC* polymorphism rs2070895

Показатель	Контроль (здоровые)		Ожирение	
	-250G/G	-250G/A	-250G/G	-250G/A
генотип				
количество случаев	22	16	33	17
SDS ИМТ	0,3 [0,1; 0,73] $P_6=0,024$	0,9 [0,7; 1]	2,26 [2,12; 2,58] $P_3<0,001$	2,6 [2,3; 2,7] $P_4<0,001$
Лептин (пг/мл)	5,0 [3,6; 7,0]	5,1 [1,9; 5,5]	14,0 [11,6; 18,2] $P_3<0,001$	14,3 [8,9; 18,3] $P_4<0,001$
Адипонектин (мкг/мл)	285 [167; 404]	321 [207; 481]	393 [214; 478]	250 [142; 479]
Резистин (нг/мл)	103,6 [31; 130]	92 [15; 256]	35,8 [22; 66] $P_3=0,044$	62,5 [44; 139,8]
Апелин (пг/мл)	36 [21; 65]	32 [21; 63]	153 [114; 222] $P_3<0,001$	194 [132; 288] $P_4<0,001$
Аспросин (нг/мл)	0,59 [0,4; 1,1]	0,48 [0; 0,7]	0,03 [0; 0,39] $P_3=0,001$	0,2 [0; 0,4]
Пролактин (мЕд/л)	232 [171; 324]	197 [154; 268]	157 [106; 204] $P_3=0,008$	169 [109; 202]
Инсулин (нг/мл)	14,8 [13,4; 18,7]	15,4 [12,7; 20,3]	26,0 [20,5; 35,9] $P_3<0,001$	23,9 [17,7; 29,2] $P_4=0,006$
Индекс НОМА	2,3 [2,1; 3,3]	2,6 [1,7; 3,4]	4,2 [3,4; 6,6] $P_3<0,001$	3,7 [2,9; 6,0] $P_4=0,009$
FGF21 (нг/мл)	10,4 [5,7; 14,5]	5,4 [5,2; 11,8]	14 [6; 23]	19,5 [10,9; 27,0] $P_4=0,001$
Ирисин (нг/мл)	96 [55; 112]	79,5 [50,8; 108]	244 [193; 349] $P_3<0,001$	245 [244; 453] $P_4<0,001$
Адипсин (мкг/мл)	2,7 [2,1; 4,4]	2,3 [1,6; 2,6]	3,1 [2,4; 4,4]	3,0 [2,3; 4,4] $P_4=0,036$
Миостатин (нг/мл)	488 [337; 488]	488 [444; 488]	427 [236; 488]	387 [361; 488]
Онкостатин (пг/мл)	15,0 [11,6; 19,7] $P_6=0,022$	9,9 [9,1; 13,9]	15 [12; 21]	13,5 [10; 23,5] $P_4=0,04$
Остеокрин (нг/мл)	79 [61; 102]	74 [56; 90]	94 [80; 120]	100 [83; 121] $P_4=0,009$
Данные клинических лабораторных исследований				
Глюкоза (ммоль/л)	3,5 [3,1; 3,8]	3,7 [3,2; 3,9]	4,1 [3,5; 4,3] $P_3=0,025$	4,2 [3,6; 4,4]
АЛТ (Ед/л)	13,2 [10,9; 14,3]	12,9 [11,0; 17]	15,2 [11,8; 17,8]	13,7 [12,8; 15,9]
АСТ (Ед/л)	20,1 [17,2; 23,3]	22,2 [18,9; 28,9]	21,4 [19,7; 24,4]	21,65 [18,7; 27,1]
Холестерол общий (ммоль/л)	4,1 [3,8; 4,6]	4,3 [3,7; 4,8]	4,0 [3,6; 4,1]	4,2 [3,7; 4,3]
Холестерол ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,2; 1,5]	1,3 [1,1; 1,7]	1,1 [1,0; 1,3] $P_3=0,006$ $P_8=0,039$	1,4 [1,1; 1,5]
Холестерол ЛПНП (ммоль/л)	2,3 [1,9; 2,7]	2,3 [1,9; 2,5]	2,1 [1,8; 2,4]	2,3 [1,8; 2,4]
Холестерол ЛПОНП (ммоль/л)	0,4 [0,2; 2,8]	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,4; 0,7] $P_3=0,008$	0,5 [0,4; 0,7]
Триацилглицеролы (ммоль/л)	0,7 [1,9; 2,7]	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,5] $P_3=0,007$	1,1 [0,8; 1,4]
Коэфф. атерогенности	2,0 [0,5; 2,7]	1,9 [1,7; 2,5]	2,5 [2,0; 2,8]	2,1 [1,7; 2,7]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p<0,05$): P_3 — здоровые девочки с генотипом G/G к девочкам с ожирением с генотипом G/G; P_4 — здоровые девочки с генотипом G/A к девочкам с ожирением с генотипом G/A; P_6 — здоровые девочки с генотипом G/G к здоровым девочкам с генотипом G/A; P_8 — девочки с ожирением с генотипом G/G к девочкам с ожирением с генотипом G/A.

Note: The table contains statistically significant p values ($p<0.05$) between the compared groups: P_3 — obese G/G girls compared to healthy G/G girls; P_4 — obese G/A girls compared to healthy G/A girls; P_6 — healthy G/G girls compared to healthy G/A girls; P_8 — obese G/G girls compared to obese G/A girls.

у мальчиков с гомозиготной аллелью -250G/G при ожирении величина SDS ИМТ была на 15% выше, чем у девочек с ожирением, гомозиготных по *LIPC* ($p < 0,001$).

Анализ полученных данных об изменении величины SDS ИМТ у детей и подростков указывает на существование гендерных особенностей во влиянии полиморфизма гена *LIPC* (rs2070895) на увеличение массы жировой ткани при ожирении. Характерным проявлением того служит ограничение роста массы тела у девочек с гомозиготным аллелем -250G/G, по сравнению с таковым у мальчиков с ожирением с аналогичным генотипом. С целью выяснения возможных причин подобного феномена у здоровых мальчиков и девочек с полиморфизмом гена *LIPC* (rs2070895) была проведена количественная оценка уровня в крови адипокинов, миокинов и гормонов, а также показателей, отражающих состояние липидного и углеводного обменов.

Исследования показали, что у здоровых мальчиков с гомозиготным аллелем -250G/G уровень пролактина в крови был на 27% выше такового у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A. Величина всех остальных исследованных показателей у них существенно не различалась ($p > 0,05$). У девочек контрольной группы с разными генотипами по *LIPC* (rs2070895) в крови выявлялись различия только в содержании онкостатина М. Его уровень в крови носительниц гомозиготного аллеля -250G/G был на 34% выше, чем у девочек с гетерозиготным аллелем.

Полученные данные указывают на то, что полиморфизм гена *LIPC* (rs2070895) не оказывает существенного влияния на содержание исследованных адипокинов, миокинов и гормонов в крови у детей и подростков контрольной группы. Более того, у здоровых мальчиков и девочек с разными генотипами печеночной триацилглицероллипазы отсутствуют различия в величине лабораторных показателей, отражающих состояние углеводного и липидного обменов ($p > 0,05$). Учитывая это, далее были изучены уровни адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови детей и подростков с ожирением.

Исследования показали, что у мальчиков с ожирением с гомозиготным аллелем -250G/G имело место 8-кратное повышение уровня лептина, а также снижение содержания апелина и аспросина на 48 и 48%, по сравнению с их величиной у здоровых сверстников с аналогичным генотипом *LIPC* (табл. 1). В то же время у мальчиков, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A, при ожирении выявлялось только повышение уровня лептина в крови, которое соответствовало таковому у мальчиков с гомозиготным аллелем (-250G/G).

Сдвиги в содержании указанных адипокинов в крови мальчиков, гомозиготных по *LIPC*, дополнялись увеличением содержания миокинов — ирисина и адипсина на 83 и 87% соответственно, по сравнению с таковыми у здоровых сверстников с аналогичным генотипом. У мальчиков с ожирением, гетерозиготных по *LIPC* (-250G/A), сдвигов в уровне исследованных миокинов в крови не выявлялось.

Обнаруженные изменения со стороны показателей эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении у мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 сопровождались характерными сдвигами в содержании ряда гормонов в крови. Так, у носителей гомозиготной и гетерозиготной аллели *LIPC* при ожирении повышался уровень инсулина в крови, по сравнению с их величи-

нами у соответствующих групп здоровых сверстников. В дополнение к тому у носителей гомозиготной аллели *LIPC* (-250G/G) при ожирении имело место снижение содержания пролактина на 38%, по сравнению с таковым у здоровых мальчиков с гомозиготным аллелем *LIPC*.

Ожирение у мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 сопровождалось возникновением инсулинорезистентности, на что указывает характерное повышение у них величины индекса НОМА (табл. 1). При этом у мальчиков с ожирением, гомозиготных по *LIPC*, имело место уменьшение содержания ХЛ-ЛПВП на 15%, а также двухкратное повышение ХЛ-ЛПОНП и ТАГ, по сравнению с их уровнем у мальчиков соответствующей контрольной группы. У мальчиков, гетерозиготных по *LIPC*, при ожирении выявлялись аналогичные сдвиги со стороны ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови.

Таким образом, ожирение у мальчиков и подростков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 происходит на фоне гиперлептинемии, появление которой предопределяет возникновение нарушений со стороны липидного обмена в организме. Характерными их проявлениями служат повышение содержания ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови. Изменения со стороны липидного обмена у них дополняются возникновением инсулинорезистентности, которая приобретает важную роль в контроле за процессами липогенеза в жировой ткани.

Генетический полиморфизм печеночной триацилглицероллипазы по rs2070895 вносит коррективы в изменение величины исследованных показателей у мальчиков и подростков с разными генотипами *LIPC*. Наибольшую лабильность при этом проявляли носители гомозиготного аллеля -250G/G. У мальчиков, гомозиготных по *LIPC*, имело место снижение уровня апелина и аспросина, а также повышение содержания миокинов ирисина и адипсина в крови. Возникновение подобных сдвигов способствовало появлению особенностей патогенеза ожирения. Так, увеличение содержания миокинов и снижение уровня пролактина приобретает при этом заболевании защитный характер. Они направлены на ограничение нарушений со стороны энергетического метаболизма, торможение роста жировой ткани и снижение проявлений инсулинорезистентности [9–13]. Характер сдвигов в содержании адипокинов (апелина и аспросина) в крови позволяет предположить, что ожирение у мальчиков, гомозиготных по *LIPC*, развивается по типу гипертрофии адипоцитов [14, 15]. Оно сопровождается возникновением дислипидемии (понижение ХЛ-ЛПВП и повышение ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови) и стимуляцией атерогенеза, на что указывает повышение величины коэффициента атерогенности ($p = 0,01$), а также усилением альтерации тканей внутренних органов, отражением чего служит возникновение у них гиперферментемии АЛТ.

У мальчиков, гетерозиготных по *LIPC*, выявляются некоторые особенности в изменении исследованных показателей в крови при ожирении. В отличие от носителей гомозиготного аллеля *LIPC*, у них не происходит снижения содержания ЛПВП в крови, что соответствует существующим представлениям [3, 4] и может выступать в качестве одной из причин стабилизации у них на исходном уровне величины коэффициента атерогенности. Вместе с тем у мальчиков, гетерозиготных по *LIPC* -250G/A, при ожирении появляется выраженная гиперферментемия

аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Ее вероятной причиной может быть альтерация тканей внутренних органов и в том числе сердечно-сосудистой системы, что, по данным литературы, является одним из характерных патологических проявлений полиморфизма *LIPC* по rs2070895 у носителей генотипа -250G/A [3, 8].

Согласно литературным данным, одним из характерных проявлений носительства генотипа -250G/A является склонность к развитию сахарного диабета 2 типа [5]. Нами установлено, что у обследованных мальчиков с ожирением возникает инсулинорезистентность. Причем в количественном выражении она имеет выраженную тенденцию к повышению у мальчиков — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A, по сравнению с таковой у мальчиков с ожирением, гомозиготных по *LIPC*.

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что ожирение у мальчиков с разными генотипами *LIPC* по rs2070895 сопровождается появлением однотипных сдвигов, которые проявляются гиперлептинемией, инсулинорезистентностью и нарушениями показателей, отражающих состояние липидного обмена. Вместе с тем генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 вносит существенные коррективы в изменение уровня адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови мальчиков с ожирением, носителей гомо- и гетерозиготных аллелей гена печеночной триацилглицероллипазы. Их характерными проявлениями у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A служат снижение выраженности дислипидемии и атерогенеза, но в то же время усиление альтерации тканей внутренних органов.

У девочек с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 при ожирении имело место в равной мере выраженное повышение уровня лептина и апелина в крови (табл. 2). В дополнение к тому, у носителей гомозиготного аллеля -250G/G выявлялось уменьшение содержания резистина и аспросина на 65 и 95% соответственно, по сравнению с их величинами у девочек контрольной группы. Аналогичных сдвигов в содержании данных адипокинов в крови у девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A при ожирении не регистрировалось.

Вне зависимости от генотипа *LIPC* по rs2070895 у девочек с ожирением имело место одинаково выраженное повышение уровня ирисина в крови. У девочек, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A, одновременно с этим выявлялось увеличение содержания адипсина, онкостатина, остеокина и FGF 21 на 30, 36, 35 и 261% соответственно, по сравнению с их величинами у девочек соответствующей контрольной группы. В то же время у носителей гомозиготного аллеля -250G/G аналогичных сдвигов в крови не обнаруживалось.

Изменения в содержании адипокинов и миокинов при ожирении дополнялись сдвигами в уровне исследованных гормонов в крови. Так, у всех обследованных девочек с ожирением имело место в равной мере выраженное увеличение содержания инсулина в крови. На фоне данного сдвига у них формировались проявления инсулинорезистентности, отражением которой служил в одинаковой мере выраженный рост индекса НОМА. Одновременно с этим у девочек, носителей гомозиготного аллеля -250G/G, при ожирении снижалось содержание пролактина на 32%, по сравнению с таковыми у девочек соответствующих контрольных групп.

Изменения в содержании адипокинов, миокинов и исследованных гормонов в крови у девочек с ожирением, гомозиготных по *LIPC*, дополнялись характерными сдвигами со стороны показателей липидного обмена. Их проявлением служило снижение уровня ХЛ-ЛПВП и, наоборот, повышение содержания ХЛ-ЛПОНП и ТАГ на 15, 25 и 43% соответственно, по сравнению с их таковыми в крови девочек контрольной группы, носителей гомозиготного аллеля -250G/G. При этом в крови девочек с гомозиготным аллелем имело место снижение содержания ХЛ-ЛПВП на 22% по сравнению с таковым у девочек с ожирением, носителей гетерозиготного аллеля. Обращает на себя внимание еще и тот факт (табл. 2), что у девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A при ожирении вообще не выявлялось изменений со стороны показателей липидного обмена в крови.

Таким образом, у девочек с ожирением, носителей гомо- и гетерозиготных аллелей гена печеночной триглицероллипазы, выявляются однотипные и в одинаковой мере выраженные сдвиги, связанные с повышением в крови уровня лептина и апелина, а также ирисина и инсулина. В то же время у девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля -250G/G, в дополнение к указанным сдвигам регистрируются уменьшение уровня резистина, аспросина, и пролактина в крови, что не характерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. В свою очередь у последних, имеет место повышение содержания адипсина, FGF-21, остеокина и онкостатина М, что не характерно для девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля -250G/G.

Следует заметить, что повышение в крови уровня лептина, апелина, аспросина и ирисина, приобретает при ожирении защитный характер. Так, лептин проявляет анорексигенный эффект и оказывает характерное воздействие на энергетический обмен, способствующее усилению катаболизма липидов в жировой ткани [16]. Апельин способствует ограничению липотоксичности, стимулирует ангиогенез и оказывает протекторное действие в отношении сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [17, 18]. Более того, описанный в литературе факт усиления экспрессии гена данного адипокина в процессе пролиферации адипоцитов [19] дает основания для предположения о том, что ожирение у девочек развивается по механизму усиления пролиферации адипоцитов [14].

Особое значение среди прочих защитных механизмов, возникающих в организме девочек с ожирением, принадлежит увеличению содержания ирисина в крови. Это связано с тем, что данный миокин ограничивает нарушение энергетического баланса в тканях, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, обеспечивает коммуникацию между различными тканями в организме, способствует стимуляции «браунинга» и др. [9–11]. Вместе с тем, по существующим представлениям, ирисин, помимо синтеза в мышечной ткани, продуцируется еще и в жировой. Поэтому одной из причин увеличения его содержания в крови при ожирении может быть рост массы жировой ткани в организме [9].

На фоне описанных выше общих изменений в уровне адипокинов и миокинов в крови у девочек с ожирением возникает инсулинорезистентность. Можно думать о том, что и ее появление тоже носит компенсаторный характер, направленный на ограничение липогенеза в жировой ткани.

Несмотря на определенное сходство в изменении содержания исследованных адипокинов, миокинов и инсулина в крови у девочек с ожирением, следует заметить, что полиморфизм *LIPC* по rs2070895 вносит характерные особенности в проявление эндокринной функции жировой и мышечной ткани при этом заболевании. Так, у носителей гомозиготного аллеля -250G/G при ожирении происходит уменьшение уровня резистина, аспросина и пролактина в крови, что нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. Все это приобретает важную роль в развитии ожирения у девочек — носителей данного генотипа печеночной триглицероллипазы. Причиной этого могут быть уменьшение у них провоспалительных эффектов резистина и его влияния на чувствительность к инсулину, снижение орексигенного действия аспросина, а также ограничение стимулирующего эффекта пролактина на рост жировой ткани [12, 13, 20].

Характерной особенностью ожирения у девочек, гетерозиготных по гену печеночной триацилглицероллипазы -250G/A, является повышение уровня миокинов и онкостатина М в крови. Несомненно, подобные сдвиги так же проявляют защитный характер при ожирении. Это связано с протективными эффектами онкостатина М и остеокина на сердечно-сосудистую и нервную систему [21, 22], а также особенностями влияния FGF-21 на состояние энергетического и липидного обмена и поглощения глюкозы адипоцитами [9].

Таким образом, генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 играет важную роль в формировании защитных механизмов у девочек с ожирением. Их характерным проявлением у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A может служить усиление синтеза миокинов, а у носителей гомозиготного аллеля -250G/G — торможение продукции адипокинов (апелина и аспросина) и пролактина. Однако, несмотря на эти различия, величина SDS ИМТ у девочек с разными генотипами *LIPC* существенно не различается ($p>0,05$). Аналогичное касается у них и выраженности инсулинорезистентности. В тоже время, как следует из данных, представленных в таблице 2, у девочек, гомозиготных по *LIPC*, в крови выявляются характерные изменения со стороны показателей липидного обмена (повышение уровня ХЛ-ЛПОНП и ТАГ, снижение — ХЛ-ЛПВП), которые указывают на формирование дислипидемии. Как следствие этого у них появляется выраженная тенденция к росту коэффициента атерогенности, хотя достоверного изменения величины этого показателя не возникает ($p>0,05$). Заслуживает внимания и тот факт, что содержание ХЛ-ЛПВП в крови девочек с ожирением — носителей гомозиготного аллеля — на 22% ниже, чем у девочек с ожирением — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A. Это находится в полном соответствии с существующими представлениями о роли полиморфизма *LIPC* по rs2070895 в изменении липидного обмена [3].

Анализ полученных данных позволяет прийти к заключению о том, что развитие ожирения у девочек сопровождается формированием целого ряда защитных сдвигов в продукции адипокинов, миокинов и гормонов. Однако, несмотря на то что их проявления у носителей гомозиготного и гетерозиготного аллеля *LIPC* по rs2070895 имеют существенные различия, рост массы жировой ткани и величина инсулинорезистентности у них достоверно не от-

личаются ($p>0,05$). Хотя при этом у девочек — носителей гомозиготного аллеля -250G/G — ожирение сопровождается дислипемией, возникновение которой нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A.

Эффект полиморфизма *LIPC* по rs2070895 на эндокринную функцию мезенхимальных тканей имеет гендерный характер. Так, у мальчиков с ожирением уровень лептина в крови на четверть выше, чем у девочек с ожирением, носителей соответствующих аллелей гена печеночной триацилглицероллипазы. При этом содержание апелина в крови мальчиков с гомозиготным и гетерозиготным аллелем *LIPC* на 64 и 86% соответственно ниже, чем у девочек с ожирением с соответствующими генотипами. Обращает на себя внимание и тот факт, что уровень адипонектина у мальчиков с ожирением — носителей гомозиготного аллеля *LIPC* — на 54% ниже, чем у девочек с ожирением — носителей гомозиготного аллеля. Все эти различия могут отражать гендерные особенности продукции адипокинов при ожирении у мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895. Их появление приобретает важную роль в формировании предпосылок для развития ожирения по типу гипертрофии адипоцитов [14], а также усугубления их чувствительности к действию инсулина. В результате этого у мальчиков выявляется выраженная тенденция к повышению инсулинорезистентности, оцениваемой по величине индекса НОМА, по сравнению с таковой у девочек. Ситуация осложняется еще и за счет того, что у мальчиков с гомозиготным аллелем -250G/G одновременно уменьшается содержание онкостатина и остеокина на 53 и 27% соответственно, по сравнению с их величиной у девочек с ожирением, гомозиготных по *LIPC*, а у мальчиков — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A — при ожирении не происходит повышения уровня ирисина по сравнению с таковым у здоровых мальчиков контрольной группы. По этой причине уровень ирисина в крови у них оказывается на 24% ниже, чем у девочек с ожирением с аналогичным генотипом. На фоне подобных сдвигов формируется дислипидемия, в большей мере выраженная у мальчиков с ожирением, носителей гомозиготного аллеля -250G/G, одним из последствий которой становится усиление атерогенеза, на что указывает повышение величины коэффициента атерогенности.

У девочек с ожирением — носителей гомозиготного аллеля -250G/G — дислипидемия не сопровождается усилением атерогенеза и альтерации тканей внутренних органов. На это может указывать отсутствие у них гиперферментемии АСТ и АЛТ, характерной для у мальчиков с ожирением (табл. 1 и 2).

Всесторонний анализ результатов проведенных исследований дает основания для заключения о том, что у девочек ожирение развивается по типу гиперплазии жировой ткани [14] и сопровождается возникновением разнообразных защитных реакций со стороны эндокринной функции мезенхимальных тканей, направленных на предотвращение атерогенеза и повреждения тканей внутренних органов. Все это способствует ограничению увеличения массы жировой ткани и проявления инсулинорезистентности. Вместе с тем достоверное снижение показателя SDS ИМТ у девочек с ожирением, по сравнению с таковым у мальчиков, выявлено только у носителей гомозиготного аллеля -250G/G.

Оценивая влияние полиморфизма *LIPC* по rs2070895 на развитие ожирения, следует особо отметить тот факт, что у мальчиков и девочек — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A — ограничивается вероятность возникновения дислипидемии. При этом у мальчиков, гетерозиготных по *LIPC*, не выявляются изменения в величине коэффициента атерогенности, а также гиперферментемии аминотрансфераз, указывающие на усиление атерогенеза и альтерацию тканей. Все это может быть обусловлено особенностями влияния соответствующих полиморфных форм печеночной триацилглицероллипазы на катаболизм липопротеинов крови и, соответственно, на ее липопротеиновый спектр [3, 4]. При этом ограничение сдвигов со стороны показателей липидного обмена в крови у мальчиков с ожирением, гетерозиготных по *LIPC*, сопровождается формированием у них тенденции к усилению инсулинорезистентности, что характерно для носителей данного генотипа при полиморфизме *LIPC* по rs2070895 [3, 5].

Проведенные исследования показали, что полиморфизм *LIPC* по rs2070895 оказывает зависимое от пола влияние на изменение состояния эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении у детей и подростков. Этот факт необходимо учитывать при оценке прогноза течения заболевания и выборе подходов к его лечению у детей и подростков разного пола.

Ограничения исследования

Ограничением работы является отсутствие данных, касающихся характеристики эндокринной функции мезенхимальных тканей у детей и подростков с ожирением, носителей гомозиготной аллели -250A/A. Это связано с крайне редким распространением подобного генотипа *LIPC* по rs2070895 в популяции.

Направления дальнейших исследований

Тонкие механизмы влияния полиморфизма *LIPC* по rs2070895 на изменение эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении у детей и подростков остаются неясными. Их изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ожирения у мальчиков сопровождается гиперлептинемией, возникновением инсулинорезистентности и нарушений со стороны липидного обмена, а также изменением липопротеинового спектра крови. Генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 вносит коррективы

в состояние эндокринной функции мезенхимальных тканей, а также липидного обмена у мальчиков с ожирением. Их характерными проявлениями у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A служат ограничение проявлений дислипидемии и атерогенеза, а также усиление альтерации тканей. У девочек с ожирением выявляется в равной мере выраженное повышение в крови уровня лептина, апелина, ирисина и инсулина. У носителей гомозиготного аллеля *LIPC* -250G/G, в дополнение к тому, уменьшается содержание резистина, аспросина и пролактина в крови, что нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. У девочек с гетерозиготным аллелем при ожирении происходит рост уровня адипсина, FGF-21, онкостатина М и остеокина, что нехарактерно для девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля. На фоне изменений в содержании адипокинов и миокинов у девочек, гомозиготных по *LIPC* (-250G/G), при ожирении возникают проявления дислипидемии, что нехарактерно для девочек, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A.

Генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 оказывает зависимые от пола эффекты на развитие ожирения у детей и подростков. Характерным их проявлением служит менее выраженное увеличение показателя SDS ИМТ у девочек с гомозиготным аллелем -250G/G, по сравнению с таковым у мальчиков с ожирением со сходным генотипом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из Федерального бюджета на осуществление Государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 г. № 075-15-2022-310.

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

Участие авторов. Шестопалов А.В., Румянцев С.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Давыдов В.В., Шкурят Т.П., Теплякова Е.Д., Машкина Е.В. — анализ полученных данных и написание текста статьи; Туманян Г.Ц., Шкурят М.А., Гапонов А.М., Борисенко О.В. — сбор и обработка материала. 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. Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А. и др. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т.18. — № 2. — С. 163-168. [Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA. et al. Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):163-168. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756>
2. Kulaeva ED, Volchik V, Bocharova OV et al. Association of SNPs in Lipid Metabolism Gene Single Nucleotide Polymorphism with the Risk of Obesity in Children. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2021;25(6):419-425. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0343>
3. Verma P, Verma DK, Sethi R et al. The rs2070895 (-250G/A) Single Nucleotide Polymorphism in Hepatic Lipase (HL) Gene and the Risk of Coronary Artery Disease in North Indian Population: A Case-Control Study. *J Clin of diagn Res*. 2016;10(8):GC01-GC06. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20496/8378>
4. Wang Wei, Tian Hu, Huilong Luo et al. The cross-sectional study of hepatic lipase SNPs and plasma lipid levels. *Food Sci Nutr*. 2020;8(2):1162-1172. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1403>
5. Lei Ou, Li Yao, Yihong Guo, Suzhen Fan. Association of the G-250A promoter polymorphism in the hepatic lipase gene with the risk of type 2 diabetes mellitus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(1):45-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.11.009>

6. Zago VHS, Parra ES, Virginio VW et al. Lipase C, Hepatic Type -250A/G (rs2070895) Variant Enhances Carotid Atherosclerosis in Normolipidemic and Asymptomatic Individuals from Brazil. *Lipids*. 2020;55(3):225-237. doi: <https://doi.org/10.1002/lipd.12232>
7. Ghorban Mohammadzadeh, Mohammad-Ali Ghaffari, Mohammad Bazyar, Alireza Kheirollah. Association between two common polymorphisms (single nucleotide polymorphism -250G/A and -514C/T) of the hepatic lipase gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Adv Biomed Res*. 2016;5:27. doi: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.176366>
8. Xingsheng Zhao, Yu Ren, Hui Li, Yun Wu. Association of LIPC -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):238. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0884-4>
9. Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окоороков П.Л., Безлепкина О.Б. Миокины и адипомиокины: медиаторы воспаления или уникальные молекулы таргетной терапии ожирения? // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 36-45. [Vasyukova OV, Kasyanova YuV, Okorokov PL, Bezlepkina OB. Myokines and adipomyokines: inflammatory mediators or unique molecules of targeted therapy for obesity? *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(4):36-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12779>
10. Ahmed TM, Nassar M, Mohamed HAA et al. Evaluation of serum levels of Irisin as a marker of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;6(3):e403. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.403>
11. Shen S, Liao Q, Chen X et al. The role of irisin in metabolic flexibility: Beyond adipose tissue browning. *Drug Discov Today*. 2022;27(8):2261-2267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.03.019>
12. Pirchio R, Graziadio C, Colao A et al. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1015520. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015520>
13. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM et al. Severe Hyperprolactinemia Promotes Brown Adipose Tissue Whitening and Aggravates High Fat Diet Induced Metabolic Imbalance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:883092. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.883092>
14. Choe SS, Huh JY, Hwang JI et al. Adipose Tissue Remodeling: It's Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016;7:30-37. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
15. Шестопалов А.В., Давыдов В.В., Туманян Г.Ц. и др. Влияние гендерного фактора на эндокринную функцию мезенхимальных тканей у детей и подростков // *Молекулярная медицина*. — 2023. — Т.21. — № 2. — С. 52-59. [Shestopalov A.V., Davydov V.V., Tumanyan G.T. et al. The gender factor effect for the edocrine function of mesenchymal tissues in children and adolescent. *Молекулярная медицина*. 2023;21(2):52-59. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-08>
16. Pereira S, Cline DL, Glavas MM. et al. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr. Rev*. 2021;42(1):1-28. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>
17. Louis B, Nail V, Nachar O. et al. Design and preclinical evaluation of a novel apelin-based PET radiotracer targeting APJ receptor for molecular imaging of angiogenesis. *Angiogenesis*. 2023;26:463-475. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09875-8>
18. Zhang Y, Jiang W, Sun W. et al. Neuroprotective Roles of Apelin-13 in Neurological Diseases. *Neurochem Res*. 2023;48(6):1648-1662. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03869-0>
19. Shin K, Pandey A, Liu XQ et al. Preferential apelin-13 production by the proprotein convertase PCSK3 is implicated in obesity. *FEBS Open Bio*. 2013;3:328-333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fob.2013.08.001>
20. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J*. 2020;287(15):3141-3149. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15322>
21. Zhang X, Hu C, Yuan XP et al. Osteocrin, a novel myokine, prevents diabetic cardiomyopathy via restoring proteasomal activity. *Cell Death Dis*. 2021;12:624. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03922-2>
22. Jiang YL, Niu S, Lin Z et al. Injectable hydrogel with dual-sensitive behavior for targeted delivery of oncostatin M to improve cardiac restoration after myocardial infarction. *J Mater Chem B*. 2022;10(34):6514-6531. doi: <https://doi.org/10.1039/d2tb00623e>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Давыдов Вадим Вячеславович**, д.м.н., профессор [**Vadim V. Davydov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova st., 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3347-1832>; ResearcherID: 777509; eLibrary SPIN: 9691-5297; e-mail: vaddavydov@mail.ru

Шестопалов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор [Alexander V. Shestopalov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>; eLibrary SPIN: 3730-9726; e-mail: al-shest@yandex.ru

Туманян Генрик Цолакович [Genrik Ts. Tumanyan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4428-4477>; e-mail: henrik1995@mail.ru

Теплякова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор [Elena D. Teplyakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>; e-mail: mzro@aaanet.ru

Шкурат Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [Tatiana P. Shkurat, MD, PhD in biology, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Машкина Елена Владимировна, д.б.н., профессор [Elena V. Mashkina, MD, PhD in biology, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>; e-mail: lenmash@mail.ru

Шкурат Михаил Алексеевич [Mikhail A. Shkurat]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-4607>; e-mail: MikhailAlexeevichShkurat@yandex.ru

Гапонов Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Gaponov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>; e-mail: zorba@yandex.ru

Борисенко Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Borisenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6045>; eLibrary SPIN: 4781-2264; e-mail: borisenko_olga07@mail.ru

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Roumiantsev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; eLibrary SPIN: 1433-2016; e-mail: s_roumiantsev@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестопалов А.В., Давыдов В.В., Туманян Г.Ц., Теплякова Е.Д., Шкурат Т.П., Машкина Е.В., Шкурат М.А., Гапонов А.М., Борисенко О.В., Румянцев С.А. Содержание адипокинов и миокинов в крови детей и подростков с различным генотипом по полиморфизму гена печеночной триацилглицероллипазы rs2070895 при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 31-41. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13035>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestopalov AV, Davydov VV, Tumanyan GT, Teplyakova ED, Shkurat TP, Mashkina EV, Shkurat MA, Gaponov AM, Borisenko O.V, Roumiantsev SA. Content of adipokines and myokines in the blood of children and adolescents with obesity with polymorphism of the gene of liver triacylglycerol lipase rs2070895. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):31-41. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13035>

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННЫХ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА



© А.А. Глибка^{1*}, Н.В. Мазурина¹, Е.А. Трошина¹, К.А. Саранцева^{2,3}, Г.Ю. Харкевич², М.В. Волконский⁴, А.Р. Елфимова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Городская онкологическая больница №62, Москва, Россия

Обоснование. Избыточная масса тела и ожирение оказывают существенное влияние на течение и результаты лечения многих болезней, в том числе онкологических заболеваний. Одним из современных видов противоопухолевой терапии являются ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). С учетом высокой эффективности ИКТИО при различных типах опухолей представляется интересным изучение исходных антропометрических данных пациентов и оценка возможного влияния нутритивного статуса на развитие эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ).

Цель. Сравнить группы пациентов с различным стартовым индексом массы тела (ИМТ) перед первым введением препарата ИКТИО и проанализировать риск развития эндокринных ИОНЯ в дальнейшем.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование были включены 172 пациента, которым была рекомендована противоопухолевая терапия ИКТИО в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» в 2020–2022 гг. Измерение роста и массы тела с дальнейшим расчетом ИМТ проводилось перед первым введением препарата из группы ИКТИО.

В зависимости от возникновения в дальнейшем ИОНЯ, проводилось разделение пациентов на группы: с развившимися ИОНЯ (любыми, кожными, тиреоидными) и с отсутствием ИОНЯ (любых, кожных, тиреоидных).

Результаты. По результатам нашего исследования у 38 пациентов (37,3%) из 102, о которых были получены данные о наличии/отсутствии любых ИОНЯ, регистрировались: тиреопатии (n=13, 12,7%), поражения кожи (n=13, 12,7%), гастроинтестинальная токсичность (n=7, 6,9%), гепатотоксичность (n=4, 3,9%), гипофизиты (n=2, 2%), нефриты (n=2, 2%), сахарный диабет (СД) (n=1, 1%), гематологическая токсичность (n=1, 1%), пневмонит (n=1, 1%), синдром Гиена-Барре (n=1, 1%). При этом у большинства пациентов встречалось только одно ИОНЯ (n=31, 81,6%), два ИОНЯ выявлялось значительно реже (n=7, 18,4%).

При проведении сравнительного анализа групп пациентов с развившимися ИОНЯ, в том числе дерматологическими, или их отсутствием была получена статистическая тенденция в различии по ИМТ. С помощью ROC-анализа была определена отрезная точка ИМТ, равная 28,16 кг/м² для всех ИОНЯ и 25,39 кг/м² для кожных ИОНЯ, ниже которой, вопреки имеющимся данным, повышался риск развития ИОНЯ, однако диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС) оказались невысокими.

Заключение. Таким образом, нами была выявлена статистическая тенденция в риске развития ИОНЯ (прежде всего дерматологических) при более низком ИМТ до начала проведения противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО. Для поиска более надежной взаимосвязи требуются дополнительные исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; иммуноопосредованные нежелательные явления; индекс массы тела; деструктивный тиреоидит; гипофизит; сахарный диабет.

BODY MASS INDEX AS A POSSIBLE PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS DURING IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS THERAPY

© Anastasiya A. Glibka^{1*}, Natalya V. Mazurina¹, Ekaterina A. Troshina¹, Ksenia A. Sarantseva^{2,3}, Galina Yu. Kharkevich², Mikhail V. Volkonskii⁴, Alina R. Elfimova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Oncology named after. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁴Oncology Hospital №62, Moscow, Russia

BACKGROUND: Overweight and obesity have a significant impact on the course and results of treatment of many diseases, including cancer. One of the modern types of antitumor therapy is immune checkpoint inhibitors. Taking into account the high effectiveness of immune checkpoint inhibitors for various types of tumors, it seems interesting to study the initial

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



anthropometric data of patients and assess the possible influence of nutritional status on the development of endocrine immune-mediated adverse events.

AIM: To compare groups of patients with different starting body mass index (BMI) before the first administration of the immune checkpoint inhibitors drug and analyze the risk of developing endocrine immune-mediated adverse events in the future.

MATERIALS AND METHODS: The single-center study included 172 patients who were recommended antitumor therapy immune checkpoint inhibitors at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and Moscow City Oncology Hospital №62 in 2020–2022. Measurement of height and body weight with further calculation of BMI was carried out before the first administration of the drug immune checkpoint inhibitors.

Depending on the subsequent occurrence of immune-mediated adverse events, patients were divided into groups: those with developed immune-mediated adverse events (any, cutaneous, thyroid) and those without immune-mediated adverse events (any, cutaneous, thyroid).

RESULTS: According to the results of our study, in 38 patients (37.3%) out of 102, for whom data on the presence/absence of any immune-mediated adverse events were obtained, the following were recorded: thyropathies (n=13, 12.7%), skin lesions (n=13, 12.7%), gastrointestinal toxicity (n=7, 6.9%), hepatotoxicity (n=4, 3.9%), hypophysitis (n=2, 2%), nephritis (n=2, 2%), diabetes mellitus (DM) (n=1, 1%), hematological toxicity (n=1, 1%), pneumonitis (n=1, 1%), Guillain-Barré syndrome (n=1, 1%). At the same time, in most patients only one immune-mediated adverse event was encountered (n=31, 81.6%), two immune-mediated adverse events were detected significantly less frequently (n=7, 18.4%).

When conducting a comparative analysis of groups of patients with developed immune-mediated adverse events, including dermatological ones, or their absence, a statistical trend in differences in BMI was obtained. Using ROC analysis, a BMI cut-off point was determined equal to 28.16 kg/m² for all immune-mediated adverse events and 25.39 kg/m² for skin immune-mediated adverse events, below which, contrary to the available data, the risk of developing immune-mediated adverse events increased, but the diagnostic sensitivity (DS) and diagnostic specificity (DS) turned out to be low.

CONCLUSION: We identified a statistical trend in the risk of developing immune-mediated adverse events (primarily dermatological) with a lower BMI before the start of antitumor immunotherapy immune checkpoint inhibitors. More research is required to find a more reliable relationship.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors; immune-mediated adverse events; body mass index; destructive thyroiditis; hypophysitis; diabetes mellitus.

ОБОСНОВАНИЕ

Невзирая на усилия, направляемые мировым медицинским сообществом на профилактику неинфекционных заболеваний и борьбу с ними, ожирение продолжает оставаться одним из ведущих заболеваний-пандемий XXI века. Именно ожирение является основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (главным образом, инфаркта миокарда и инсульта), сахарного диабета, патологий опорно-двигательной системы, психологических проблем и некоторых онкологических заболеваний, таких как рак эндометрия, рак пищевода, рак толстой кишки [1, 2].

Ведущими модифицируемыми факторами риска онкологических заболеваний являются: курение, употребление алкоголя, ожирение и ультрафиолетовое излучение [3]. Анализируя известные патофизиологические механизмы, связывающие ожирение и злокачественные опухоли, следует выделить такие, как хроническое воспаление и гипоксия жировой ткани, повышение уровней инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), высокая концентрация свободных жирных кислот и циркулирующих эстрогенов, изменение качественного и количественного состава микробиоты. Вышеперечисленные факторы, в свою очередь, через каскад реакций могут послужить причиной снижения апоптоза, увеличения пролиферации клеток, что в итоге предрасполагает к механизмам активации онкогенеза [4].

Кроме того, ожирение может приводить к снижению эффективности лечения рака за счет сложности подбо-

ра дозы химиотерапевтических препаратов и позиционирования таких пациентов для проведения лучевой терапии. Пациенты с морбидным ожирением и недостаточной массой тела имеют более высокие показатели смертности после радикального хирургического лечения злокачественных новообразований по сравнению с пациентами, имеющими нормальную или избыточную массу тела [2].

При этом появляется все больше данных о том, что избыточная масса тела или ожирение могут быть прогностически благоприятными факторами, связанными с лучшим ответом на терапию ИКТИО и увеличением общей и безрецидивной выживаемости [5, 6] независимо от типа опухоли [7]. Это примечательное явление известно как «парадокс ожирения» [8]. Данный феномен также описан при других заболеваниях: сердечной недостаточности, остром коронарном синдроме, сахарном диабете 2 типа, терминальной стадии хронической болезни почек, инсульте, хронической обструктивной болезни легких, внебольничной пневмонии и у лиц пожилого возраста [9]. В здоровой же популяции кривая смертности, связанная с индексом массы тела (ИМТ), имеет U-образную форму с наименьшей смертностью при ИМТ в диапазоне 22,5–25,0 кг/м². Возможно, «парадокс ожирения» связан с наличием метаболического резерва, что благоприятно при кахектических состояниях на фоне непреднамеренной потери массы тела.

Становление иммунотерапии как парадигмы лечения в онкологии открыло новые возможности для дальнейших исследований. Невзирая на достаточно высокую эффективность и безопасность ИКТИО, продолжается по-

иск наиболее доступных биомаркеров, которые можно было бы использовать в качестве предикторов результата лечения, например, экспрессию PD-L1, микросателлитный статус и мутационную нагрузку опухоли. Однако на практике легче использовать с целью прогнозирования клинические и антропометрические характеристики, и одним из подобных показателей может быть ИМТ.

На сегодняшний день ИМТ, безусловно, является основным суррогатным показателем нутритивного статуса за счет удобства использования в клинической практике. Известно, что ожирение сопровождается хроническим воспалением и повышает риск развития метаболических нарушений [10]. Уровни адипокинов, таких как адипонектин и лептин, провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), интрелейкин (ИЛ)-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), высвобождаемые адипоцитами, играют важную роль в патогенезе ожирения и связанных с ним коморбидных заболеваний [11].

Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) — уникальный класс противоопухолевой токсичности, обычно не наблюдаемый при использовании химиотерапевтических или таргетных препаратов, имеющих иммунологическую основу и требующий более частого мониторинга. Патогенез развития эндокринных ИОНЯ до сих пор остается неясным. Лишь предшествующие аутоиммунные эндокринопатии остаются значимым предиктором возникновения эндокринной токсичности во время лечения ИКТИО, независимо от выбранного лекарственного препарата, типа опухоли и возраста пациента [12, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить группы пациентов с различным стартовым индексом массы тела (ИМТ) перед первым введением препарата ИКТИО и проанализировать риск развития эндокринных ИОНЯ в дальнейшем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена как сравнительное исследование с одномоментным и ретроспективным компонентами. Набор пациентов осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» с января 2020-го по февраль 2022 г.

Критерии включения: пациенты обоих полов и старше 18 лет; верифицированный диагноз онкологического заболевания, выставленный врачом-онкологом (в соответствии с МКБ-10); назначенное лечение ИКТИО профильным врачом-специалистом (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями); согласие пациента на проведение терапии ИКТИО; наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: нахождение в процессе лечения ИКТИО; терапия ИКТИО в рамках предшествующей линии противоопухолевого лечения; сочетанная терапия ИКТИО с различными механизмами действия (ипилимумаб+ниволумаб); прерывание рекомендуемого режима иммунотерапии без медицинских показаний.

Способ формирования выборки: произвольный.

Обследование и лечение пациентов (выбор препарата ИКТИО, его дозы и схема введения) осуществлялись согласно проводимому онкологическому консилиуму в соответствующем специализированном учреждении.

Пациенты были разделены на группы в соответствии со следующими критериями:

1. получавшие только терапию ИКТИО / получавшие совместно с ИКТИО химиотерапию и/или таргетную терапию,
2. с развившимися любыми ИОНЯ на фоне или после терапии ИКТИО / их отсутствием,
3. с тиреоидными ИОНЯ / их отсутствием,
4. с кожными ИОНЯ / их отсутствием,
5. нормальная масса тела / избыточная масса тела / ожирение.

Методы

У включенных в исследование пациентов были определены антропометрические данные:

- измерение роста;
- измерение веса;
- последующий подсчет ИМТ.

С учетом научного интереса на фоне терапии ИКТИО прицельно отслеживались и фиксировались эндокринные ИОНЯ. Однако дополнительно отмечались и любые другие ИОНЯ: кожные, кишечные, гематологические, неврологические и др. Описываемые ИОНЯ развивались в период от 0 до 34 мес. от момента инициации противоопухолевой иммунотерапии.

Антропометрические данные оценивались в приемных отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ».

ИМТ был рассчитан с использованием формулы отношения массы тела (выраженной в килограммах) к квадрату роста (выраженного в метрах) ($ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$). Нормальная масса тела ($ИМТ = 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$), избыточная масса тела ($ИМТ = 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$) и ожирение ($ИМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) определялись на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения.

Сбор и анализ данных катамнеза включенным в исследование пациентам осуществлялся путем анализа медицинской документации за весь период наблюдения в специализированном онкологическом учреждении, дистанционного общения и личного контакта. Развившиеся ИОНЯ (поражения кожи, желудочно-кишечного тракта, органов эндокринной системы и пр.) фиксировались лечащими онкологами в историях болезней; амбулаторных картах, если иммунотерапия продолжалась в другом лечебном учреждении; а также в рамках дистанционного общения для отслеживания отсроченных нежелательных явлений и статуса пациента. Сбор информации о пациентах по телефону осуществлялся с 15 мая по 02 июня 2023 г., не удалось связаться лишь с 27 пациентами и/или их родственниками (18,5%). Статус пациентов: живы — 78 (53,4%), скончались — 65 (44,5%), о трех пациентах информации не получено.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения данной научно-

исследовательской работы, выписка из протокола №15 от 25.09.2019 г.

Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с использованием прикладной программы Statistica 13 (Tibco, США) и языка программирования Python 3.9. Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в формате $Me [Q_1; Q_3]$, качественных — абсолютными и относительными частотами в формате $n (\%)$. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), трех и более независимых групп — с помощью критерия Краскелла-Уоллиса. Сравнительный анализ качественных признаков выполнялся с помощью точного двустороннего критерия Фишера.

ROC-анализ был выполнен для оценки диагностической способности отдельных параметров. Отрезные точки были выбраны согласно критерию Юдена. Для каждой отрезной точки были рассчитаны: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) и отношение шансов (ОШ).

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости (P_0). Значения уровня значимости между 0,05 и P_0 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Первый этап анализа

Из 172 пациентов, отобранных онкологами для осуществления текущего исследования, 170 пациентов соответствовали критериям включения, 2 пациента отказались от проведения терапии ИКТИО.

На момент формирования выборки в исследование не были включены 14 пациентов, уже находившихся в процессе ИКТИО; 5 пациентов, которым ранее проводилась терапия ИКТИО; 3 пациента, которые ранее были включены в исследование плацебо/ИКТИО; 1 пациентка, у которой и в анамнезе, и при включении в исследование осуществлялась терапия ИКТИО; 1 пациент, которому планировалось осуществление сочетанной терапии ИКТИО (ипилимумаб+ниволумаб).

Второй этап анализа

После исключения всех перечисленных выше пациентов в анализ были включены 146 испытуемых из 172 изначально отобранных.

Пациенты были госпитализированы накануне введения первого введения препарата из группы ИКТИО. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 60 лет [24; 87]; соотношение мужчин/женщин — 80 (54,8%)/66 (45,2%).

Распределение пациентов по ИМТ представлено в таблице 1.

Нозологическая структура онкологических заболеваний (в соответствии с МКБ-10) в выборке пациентов ($n=146$) представлена в таблице 2.

Таблица 1. ИМТ в исследуемой выборке 146 пациентов

Table 1. BMI in the study sample of 146 patients

ИМТ	Число пациентов, n
дефицит массы тела [менее 18,5 кг/м ²]	3
нормальная масса тела [18,5–24,9 кг/м ²]	49
избыточная масса тела [25,0–29,9 кг/м ²]	52
ожирение I степени [30,0–34,9 кг/м ²]	33
ожирение II степени [35,0–39,9 кг/м ²]	5
ожирение III степени [более 40,0 кг/м ²]	4

Таблица 2. Нозологическая структура онкологических заболеваний в исследуемой выборке ($n=146$)

Table 2. Nosological structure of oncological diseases in the study sample ($n=146$)

МКБ-10	Класс МКБ-10	Число пациентов, n
C22	ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков	4
C34	ЗНО бронхов и легкого	55
C43	Злокачественная меланома кожи	75
C53	ЗНО шейки матки	1
C54	ЗНО тела матки	1
C97	ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций	10

Таким образом, исследуемая выборка была представлена преимущественно пациентами со злокачественной меланомой кожи (51,4%) и злокачественным новообразованием бронхов и легкого (37,7%).

Стадии основного онкологического заболевания в исследуемой выборке отражены в таблице 3.

Таблица 3. Стадии онкологических заболеваний в исследуемой выборке (n=136)

Table 3. Stages of cancer in the study sample (n=136)

Стадия опухоли	Число пациентов, n
I	2
II	5
III	70
IV	59

У пациентов со злокачественными новообразованиями самостоятельных (первичных) множественных локализаций (n=10) стадии выставлялись для каждой отдельной опухоли. Поэтому с учетом различного числа опухолевых заболеваний и их стадий у данных пациентов было принято решение исключать их из сравнительного анализа по линиям противоопухолевой терапии.

Таким образом, стадийность выборки представлена превалированием пациентов с наиболее распространенным онкологическим процессом: III — 47,9% и IV — 40,4%.

Стадии заболевания и особенности предшествующего противоопухолевого лечения пациентов на момент включения в исследование (0 точка) и представлены в таблице 4.

Таким образом, в исследуемой группе лишь 8,2% пациентов ранее не получали никакого лечения, а у 43,2% было проведено только хирургическое лечение.

Таблица 4. Характеристика предшествующей противоопухолевой терапии (точка 0) в исследуемой выборке (n=146)

Table 4. Characteristics of previous antitumor therapy (point 0) in the study sample (n=146)

Предшествующая терапия		Число пациентов, n	
Без лечения		12	
Оперативное лечение		63	
Монотерапия	Химиотерапия	22	
	Лучевая терапия	1	
Комбинированная терапия	2	Оперативное лечение + химиотерапия	10
		Оперативное лечение + терапия интерферонами	10
		Лучевая терапия + химиотерапия	9
		Оперативное лечение + таргетная терапия	3
		Оперативное лечение + лучевая терапия	2
		Оперативное лечение + фотодинамическая терапия	1
	3	Оперативное лечение + лучевая терапия + химиотерапия	6
		Оперативное лечение + химиотерапия + таргетная терапия	1
		Оперативное лечение + лучевая терапия + терапия интерферонами	1
	4	Оперативное лечение + лучевая терапия + химиотерапия + таргетная терапия	2
		Оперативное лечение + лучевая терапия + химиотерапия + гормональная терапия	2
		Оперативное лечение + лучевая терапия + химиотерапия + терапия интерферонами	1

Таблица 5. ИКТИО как линия противоопухолевой терапии в исследуемой выборке (n=146)**Table 5.** ICI as a line of antitumor therapy in the study sample (n=146)

ИКТИО	Число пациентов, n
Первая линия	78
Вторая линия	48
Третья линия	15
Четвертая линия	1
Пятая линия	3
Шестая линия	0
Седьмая линия	1

После определения последовательности проведения предшествующей противоопухолевой терапии была определена «линия» лечения, которой стала терапия ИКТИО (таблица 5).

Необходимо отметить, что с целью упрощения кодирования для последующего статистического анализа, пациенты, получающие ИКТИО, как неoadъювантную или адъювантную терапию, также были включены в подгруппу испытуемых с первой линией противоопухолевой терапии. В результате чуть больше половины пациентов представлена теми, кто не получал никакого фармакологического лечения на момент 0 точки (53,4%).

Всем пациентам после забора крови (на 0 точке) был введен препарат из группы ИКТИО. Подгруппы пациентов, в зависимости от вводимого препарата, из группы ИКТИО представлены в таблице 6.

Большинство пациентов получали препарат из подгруппы анти-PD-1-моноклональных антител (84,2%). Комбинированную терапию (совместно с ИКТИО проводилась химиотерапия и/или таргетная терапия) получали 24 пациента (16,4%).

На этапе сбора анамнестических и катamnестических данных было принято решение об изучении любых структурных и функциональных поражений желез внутренней секреции. Данная задача достигалась путем детального изучения и анализа всех имеющихся инструментальных (МРТ, КТ, УЗИ) и лабораторных исследований, которые пациентам проводились в рамках обследования по основному онкологическому заболеванию до введения первого препарата ИКТИО (таблица 7).

Таблица 6. Количество пациентов, получавших терапию различными препаратами из группы ИКТИО, в исследуемой выборке (n=146)**Table 6.** Number of patients receiving therapy with various drugs from the ICI group in the study sample (n=146)

Подгруппа препарата ИКТИО	Вводимый препарат	Число пациентов, n
анти-PD-1-моноклональное антитело	ниволумаб	96
анти-PD-L1-моноклональное антитело	атезолизумаб	23
анти-PD-1-моноклональное антитело	пембролизумаб	22
анти-PD-1-моноклональное антитело	пролголимаб	5

Среди включенных в исследование испытуемых у 73 пациентов (50,0%) было отмечено наличие хотя бы одного структурного и/или функционального изменения органа эндокринной системы. Из них 21 пациент (28,8% от всех имеющих эндокринопатию) получал соответствующее медикаментозное лечение (прием левотироксина натрия, пероральные сахароснижающие препараты). Только у двух пациентов проводилась терапия гипотиреоза и сахарного диабета (СД) 2 типа.

С учетом возможных различий при проведении иммунотерапии в монорежиме и иммунотерапии в комбинации с другими видами противоопухолевой терапии, мы сравнили две основные группы пациентов, сформированных на основании этого признака. Детальный анализ представлен в таблице 8.

При сравнении были выявлены статистически значимые различия между группами, поэтому с целью исключения смещения выборки пациенты, получающие комбинированную терапию, были исключены из дальнейшего анализа.

Среди пациентов, получающих в дальнейшем только терапию ИКТИО (n=122), в 20 случаях (16,4%) не удалось собрать получить сведения о развитии или отсутствии ИОНЯ.

Третий этап анализа

В итоговый анализ вошли оставшиеся 102 пациента.

Из них у 38 пациентов (37,3%) регистрировались ИОНЯ. При этом у большинства пациентов возникло только одно ИОНЯ (n=31, 81,6%), поражения двух органов или систем органов выявлялось значительно реже (n=7, 18,4%). Фиксировались как эндокринные, так и не-эндокринные поражения. Из эндокринных ИОНЯ встречались: тиреопатии (n=13, 12,7%), гипопизит (n=2, 1,9%), СД (n=1, 0,9%). Из неэндокринных побочных эффектов встречались: поражения кожи (n=13, 12,7%), гастроинтестинальная токсичность (n=7, 6,9%), гепатотоксичность (n=4, 3,9%), нефриты (n=2, 1,9%), гематологическая токсичность (n=1, 0,9%), пневмонит (n=1, 0,9%), синдром Гийена-Барре (n=1, 0,9%).

С целью изучения возможных различий между группами пациентов с развившимся ИОНЯ или их отсутствием был проведен сравнительный анализ (таблица 9).

Уровень значимости выявленных различий по ИМТ и характеристике основного онкологического заболевания (нозология, проводимая линия противоопухолевого лечения и предшествующая химиотерапия в анамнезе) может быть охарактеризован как статистическая тенденция.

Таблица 7. Структура имеющихся эндокринных патологий у пациентов на 0 точке в исследуемой выборке (n=146)

Table 7. Structure of existing endocrine pathologies in patients at point 0 in the study sample (n=146)

Эндокринный орган	Изменения / Патологии / Заболевания	Число пациентов	
		всего	с терапией
Гипофиз (структура)	без изменений	47	
	«пустое» турецкое седло	1	
	нет данных	25	
Щитовидная железа (структура)	без изменений	17	
	узловые образования	21	
	диффузно-узловой зоб	2	
	киста	1	
	резекция	4	3
	тиреоидэктомия	3	3
	тиреоидит в анамнезе	2	
Щитовидная железа (функция)	нет данных	23	
	тиреотоксикоз в анамнезе	1	
	гипотиреоз	4	2+2*
Надпочечники (структура)	нет данных / наиболее вероятно эутиреоз	68	
	без изменений	42	
	гиперплазия в 1 надпочечнике	2	
	гиперплазия в 2 надпочечниках	1	
	аденома в 1 надпочечнике	7	
	аденомы в 2 надпочечниках	2	
	метастаз в 1 надпочечник	12	
	метастаз в 2 надпочечника	2	
	метастаз в 1 надпочечник + проведение ЛТ	1	
нет данных	4		
Поджелудочная железа (структура)	без изменений	60	
	кисты	1	
	метастазы	2	
	атрофия в исходе ЛТ	1	
	нет данных	9	
Поджелудочная железа (эндокринная функция)	без изменений	5	
	нарушение гликемии натощак	2	1
	нарушение толерантности к углеводам	4	
	сахарный диабет 2 типа	12	9+2*
	сахарный диабет, индуцированный ЛТ	1	1
	нет данных / наиболее вероятно эугликемия	49	

Примечание: 2* — пациенты, у которых проводилась медикаментозная терапия гипотиреоза и сахарного диабета 2 типа; без изменений — есть хотя бы одно исследование, исключающее структурное или функциональное поражение эндокринного органа; нет данных — нет ни одного исследования исключавшего бы структурное или функциональное поражение органа. Однако можно предположить, что выраженные функциональные изменения работы щитовидной и поджелудочной железы имели бы явное клиническое проявление, а также гликемия достаточно часто оценивается онкологами на амбулаторном и стационарном лечении. Именно поэтому мы предполагаем, что на данном этапе анализа функция желез внутренней секреции была нормальной.

Note: 2* — patients who received drug therapy for hypothyroidism and type 2 diabetes mellitus; no changes — there is at least one study that excludes structural or functional damage to the endocrine organ; no data — there is not a single study that would exclude structural or functional damage to the organ. However, it can be assumed that pronounced functional changes in the functioning of the thyroid and pancreas would have a clear clinical manifestation, and glycemia is often assessed by oncologists during outpatient and inpatient treatment. That is why we assume that at this stage of the analysis the function of the endocrine glands was normal.

Таблица 8. Сравнительный анализ групп пациентов, получавших в дальнейшем только терапию ИКТИО, и тех, кто получал комбинированную противоопухолевую терапию, в исследуемой выборке (n=146)**Table 8.** Comparative analysis of groups of patients who subsequently received only ICI therapy and those who received combination antitumor therapy in the study sample (n=146)

N	Монотерапия ИКТИО		Комбинированная терапия		P	
	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)			
Антропометрические данные						
Мужской/женский пол	122	63/59 (52% / 48%)	24	17/7 (71% / 29%)	0,116 ²	
Возраст, лет	122	60 [52; 68]	24	56 [52; 64]	0,154 ¹	
ИМТ, кг/м ²	122	26,39 [23,77; 30,73]	24	26,61 [24,00; 29,36]	0,576 ¹	
Кодирование новообразований						
Нозология	22	122	1 (0,8%)	24	3 (13%)	<0,001²
	34		39 (32%)		16 (67%)	
	43		75 (61%)		0 (0%)	
	53		1 (0,8%)		0 (0%)	
	54		0 (0%)		1 (4%)	
	97		6 (5%)		4 (17%)	
Стадии	I	116	2 (2%)	20	0 (0%)	0,009²
	II		4 (3%)		1 (5%)	
	III		66 (57%)		4 (20%)	
	IV		44 (38%)		15 (75%)	
Предшествующая противоопухолевая терапия						
Оперативное лечение	122	92 (75%)	24	10 (42%)	0,003²	
Лучевая терапия	122	15 (12%)	24	9 (38%)	0,005²	
Химиотерапия	122	44 (36%)	24	9 (38%)	1,000 ²	
Терапия интерфероном	122	12 (10%)	24	0 (0%)	0,217 ²	
Гормональная терапия	122	0 (0%)	24	2 (8%)	0,026²	
Таргетная терапия	122	3 (2%)	24	3 (13%)	1,000 ²	
Фотодинам. терапия	122	1 (0,8%)	24	0 (0%)	0,056 ²	
Линия терапии	1	122	65 (53%)	24	13 (54%)	0,959 ²
	2		40 (33%)		8 (33%)	
	3		12 (10%)		3 (13%)	
	4		1 (1%)		0 (0%)	
	5		3 (2%)		0 (0%)	
	7		1 (1%)		0 (0%)	
Эндокринологический анамнез						
Наличие любых эндокринных заболеваний	122	59 (48%)	24	14 (58%)	0,504 ²	
Наличие терапии эндокринных заболеваний	113	17 (15%)	21	5 (24%)	0,340 ²	
Катамнестические данные						
Длительность терапии ИКТИО	122	288 [56; 459]	24	90 [32; 325]	0,048¹	
Возраст на момент смерти	50	64 [58; 70]	15	58 [53; 65]	0,080 ¹	

¹U-тест.²Точный критерий Фишера.Поправка Бонферрони P₀=0,05/17=0,003. Выживаемость живых пациентов рассчитана на даты приостановки исследования (15.05–02.06.2023 г.)¹U test.²Fisher's exact test.Bonferroni correction P₀=0.05/17=0.003. Survival of living patients is calculated on the dates of study suspension (15 May–02 June 2023).

Таблица 9. Сравнительный анализ групп пациентов с развившимися и неразвившимися ИОНЯ в исследуемой выборке (n=102)

Table 9. Comparative analysis of groups of patients with developed and non-developed irAEs in the study sample (n=102)

N	Есть ИОНЯ		Нет ИОНЯ		p	
	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N		
Антропометрические данные						
Мужской/женский пол	38	16/22 (42% / 58%)	64	34/30 (53% / 47%)	0,331 ²	
Возраст, лет	38	61 [52; 67]	64	59 [51; 68]	0,613 ¹	
ИМТ, кг/м ²	38	25,10 [21,47; 29,02]	64	28,28 [24,15; 31,20]	0,040¹	
Кодирование новообразований						
Нозология	22	38	0 (0%)	64	1 (2%)	0,042²
	34		7 (18%)		23 (36%)	
	43		27 (71%)		38 (59%)	
	53		0 (0%)		1 (2%)	
	97		4 (11%)		1 (2%)	
Стадии	I	34	1 (3%)	63	1 (2%)	0,765 ²
	II		0 (0%)		2 (3%)	
	III		21 (62%)		35 (56%)	
	IV		12 (35%)		25 (40%)	
Предшествующая противоопухолевая терапия						
Оперативное лечение	38	31 (82%)	64	44 (69%)	0,173 ²	
Лучевая терапия	38	2 (5%)	64	9 (14%)	0,204 ²	
Химиотерапия	38	8 (21%)	64	27 (42%)	0,033²	
Терапия интерфероном	38	3 (8%)	64	7 (11%)	0,740 ²	
Таргетная терапия	38	0 (0%)	64	2 (3%)	0,528 ²	
Фотодинам. терапия	38	0 (0%)	64	1 (2%)	1,000 ²	
Линии терапии	1	38	27 (71%)	64	29 (45%)	0,028¹
	2		8 (21%)		25 (39%)	
	3		3 (8%)		8 (13%)	
	4		0 (0%)		0 (0%)	
	5		0 (0%)		2 (3%)	
	7		0 (0%)		0 (0%)	
Эндокринологический анамнез						
Наличие любых эндокринных заболеваний	38	14 (37%)	64	34 (53%)	0,151 ²	
Наличие терапии эндокринных заболеваний	36	5 (14%)	64	10 (16%)	1,000 ²	
Катамнестические данные						
Длительность терапии ИКТИО	38	371 [113; 661]	64	342 [72; 515]	0,368 ¹	
Выживаемость	37	63 [54; 70]	63	61 [53; 70]	0,416 ¹	

¹U-тест.²Точный критерий Фишера.Поправка Бонферрони P₀=0,05/16=0,003. Выживаемость живых пациентов рассчитана на даты приостановки исследования (15.05–02.06.2023 г.).¹U test.²Fisher's exact test.Bonferroni correction P₀=0.05/16=0.003. Survival of living patients is calculated on the dates of study suspension (15 May–02 June 2023).

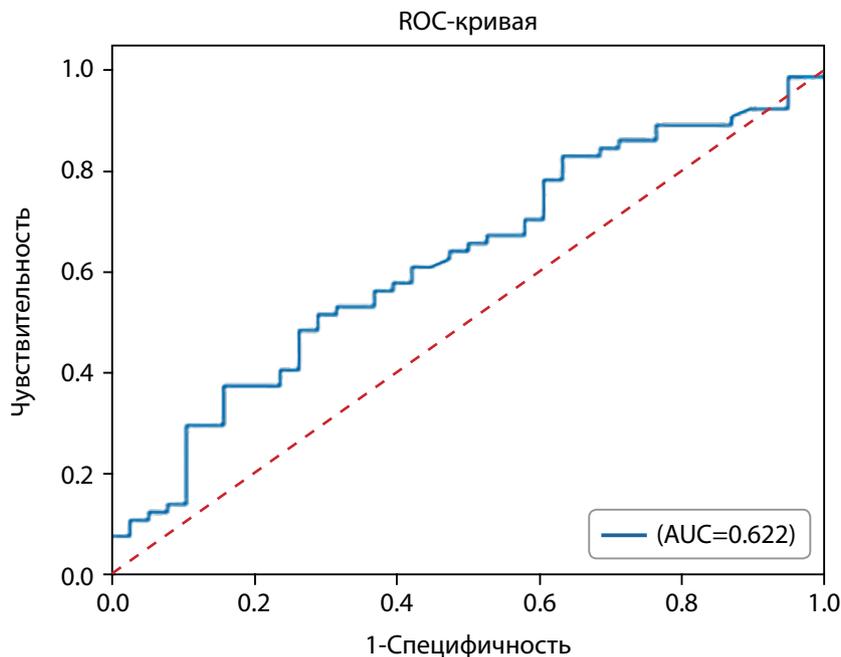


Рисунок 1. ROC-анализ ИМТ.
Figure 1. ROC analysis of BMI.

Таблица 10. Характеристики ROC-кривых и операционные характеристики отрезной точки ИМТ, равной 28,16 кг/м²
Table 10. Characteristics of ROC curves and operational characteristics of the BMI cut-off point of 28.16 kg/m²

Признак	AUC, 95% ДИ	Отрезная точка	ДЧ, 95% ДИ	ДС, 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ	ОШ, 95% ДИ
ИМТ	0,622 (0,512; 0,732)	≤ 28,16 кг/м ²	71% (57%–83%)	52% (43%–59%)	47% (38%–54%)	75% (63%–85%)	2,61 (1,11–6,15)

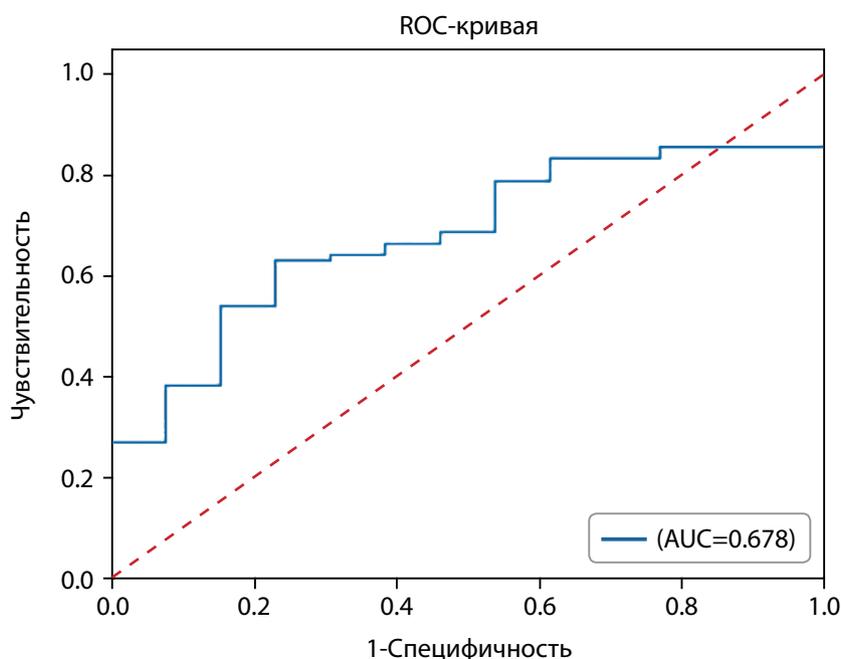


Рисунок 2. ROC-анализ ИМТ.
Figure 2. ROC analysis of BMI.

Далее был проведен ROC-анализ для ИМТ, как параметра, отражающего различия между группами на уровне статистической тенденции. ROC-анализ представлен на рисунке 1.

Согласно индексу Юдена была выбрана отрезная точка ИМТ, равная 28,16 кг/м². Характеристики ROC-кривой и операционные характеристики отрезной точки ИМТ представлены в таблице 10.

Среди всех нежелательных явлений с наибольшей частотой были выявлены нарушения функции щитовидной железы, что, по-видимому, частично объясняется прицельным мониторингом уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. С учетом этих данных было принято решение сравнить группы с наличием и отсутствием поражений щитовидной железы, как результата иммунологической токсичности (таблица 11). Статистический анализ не показал наличия взаимосвязи между ИМТ и последующим развитием тиреоидных ИОНЯ.

После тиреоидных ИОНЯ чаще всего фиксировались кожные ИОНЯ. Поэтому было принято решение сравнить группы пациентов с наличием и отсутствием проявлений дерматологической токсичности при проведении терапии ИКТИО в монорежиме (таблица 12).

Далее был проведен ROC-анализ для параметра, обладающего статистической тенденцией к различиям между группами (ИМТ). ROC-анализ представлен на рисунке 2.

AUC=0,678 (95% ДИ: 0,538; 0,819). Отрезная точка ИМТ=25,39 кг/м². Матрица классификации представлена в таблице 13.

С целью проведения сравнительного анализа в зависимости от ИМТ нами были сформированы 3 группы пациентов: с нормальной массой тела, с избыточной массой тела и ожирением. Три пациента с дефицитом массы тела на этом этапе статистической обработки были исключены (таблица 14).

Статистически значимых различий между группами пациентов с различным ИМТ не обнаружено.

Сопоставление с другими публикациями

Насколько нам известно, наша работа не является единственным исследованием, целью которого была оценка влияния ожирения и избыточной массы тела на риск развития ИОНЯ при проведении противоопухолевой терапии ИКТИО.

Согласно нашим собственным данным, частота возникновения кожных ИОНЯ оказалась выше у пациентов с более низким ИМТ. При включении в анализ всех ИОНЯ нам не удалось выявить четкой статистической взаимосвязи с ИМТ, однако была выявлена статистическая тенденция, что требует дополнительных исследований. Интересно, что наши данные не совпадают с результатами проведенных ранее исследований, показавших, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития любых ИОНЯ.

По данным ретроспективного многоцентрового исследования Cortellini et al., 2019 г. [14], была обнаружена значительно более высокая частота выявляемых ИОНЯ любой степени среди пациентов с ИМТ \geq 25,0 кг/м², однако при этом показатели выживаемости, напротив, были лучше при избыточной массе тела и ожирении. Сходные результаты были получены Guzman-Prado et al., в 2021 г. при проведении метаанализа [15].

Gülave et al. в 2021 г. [16] было продемонстрировано, что повышенный риск развития ИОНЯ характерен для пациентов с ИМТ \geq 30 кг/м² и пациентов с уже имеющимися до проведения иммунотерапии аутоиммунными заболеваниями. При этом у пациентов с аутоиммунными заболеваниями риск возникновения ИОНЯ тяжелой степени по СТСАЕ увеличивался при использовании салицилатов.

По данным еще одного ретроспективного обсервационного исследования Leiter et al., 2021 г. [17], повышенному риску развития ИОНЯ были подвержены пациенты с избыточной массой тела и с двумя и более сопутствующими метаболическими нарушениями (такими как сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия).

Таким образом, становится очевидно, что ИМТ следует учитывать при оценке риска развития ИОНЯ и прогнозировании ответа на терапию ИКТИО у онкологических пациентов. Возможно, избыток жировой ткани повышает риск развития всех ИОНЯ, обладая определенным протективным действием именно в отношении дерматологической токсичности.

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего поиска предикторов развития ИОНЯ на фоне терапии злокачественных новообразований ИКТИО. Нутритивный статус пациента, оцененный на основании ИМТ, может быть одним из прогностических критериев, оцениваемых в сочетании с другими клиническими или лабораторными показателями. Выявленная статистическая тенденция позволяет рассматривать избыточную массу тела как благоприятный фактор для онкологических пациентов, получающих лечение ИКТИО.

Ограничения исследования

В рамках данного исследования проводилась лишь одномоментная оценка ИМТ. Безусловно, ИМТ, невзирая на простоту его определения, не является идеальной оценкой ожирения и избыточной массы тела, поскольку не отражает структурный состав тела и распределение жировой ткани. Констатация факта возникновения ИОНЯ осуществлялась частично на основании данных, зафиксированных в историях болезней, что могло привести к смещению структуры выявляемых нежелательных явлений.

Наше исследование включало в себя неоднородную популяцию пациентов с несколькими типами злокачественных новообразований, различными курсами лечения и продолжительностью ИКТИО, что также могло отразиться на результатах оценки корреляции между исследуемыми параметрами. Формирование более обширной группы пациентов с возможностью ранжирования на различные подгруппы в зависимости от комбинаций проводимой терапии было бы желательным для детального изучения таких пациентов и спектра ИОНЯ.

Направления дальнейших исследований

Планируется более детальная проспективная оценка функции щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у представленной выборки пациентов на фоне проведения терапии ИКТИО.

Таблица 11. Сравнительный анализ групп пациентов с тиреоидными ИОНЯ и без ИОНЯ со стороны щитовидной железы в исследуемой выборке (n=102)**Table 11.** Comparative analysis of groups of patients with thyroid irAEs and without thyroid irAEs in the study sample (n=102)

N	Есть тиреоидные ИОНЯ		Нет тиреоидных ИОНЯ		P	
	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N		
Антропометрические данные						
Мужской/женский пол	13	7/6 (54% / 46%)	89	43/46 (48% / 52%)	0,773 ²	
Возраст, лет	13	58 [48; 65]	89	59 [52; 68]	0,684 ¹	
ИМТ, кг/м ²	13	25,65 [22,06; 29,40]	89	26,51 [23,46; 30,73]	0,634 ¹	
Кодирование новообразований						
Нозология	22	13	0 (0%)	89	1 (1%)	0,752 ²
	34		4 (31%)		26 (29%)	
	43		8 (62%)		57 (64%)	
	53		0 (0%)		1 (1%)	
	97		1 (8%)		4 (4%)	
Стадии	I	12	0 (0%)	85	2 (2%)	0,858 ²
	II		0 (0%)		2 (2%)	
	III		8 (67%)		48 (56%)	
	IV		4 (33%)		33 (39%)	
Предшествующая противоопухолевая терапия						
Оперативное лечение	13	9 (69%)	89	66 (74%)	0,741 ²	
Лучевая терапия	13	0 (0%)	89	11 (12%)	0,351 ²	
Химиотерапия	13	4 (31%)	89	31 (35%)	1,000 ²	
Терапия интерфероном	13	1 (8%)	89	9 (10%)	1,000 ²	
Таргетная терапия	13	0 (0%)	89	2 (2%)	1,000 ²	
Фотодинам. терапия	13	0 (0%)	89	1 (1%)	1,000 ²	
Линии терапии	1	13	8 (62%)	89	48 (54%)	1,000 ²
	2		4 (31%)		29 (33%)	
	3		1 (8%)		10 (11%)	
	4		0 (0%)		0 (0%)	
	5		0 (0%)		2 (2%)	
	7		0 (0%)		0 (0%)	
Эндокринологический анамнез						
Наличие эндокринных заболеваний	13	5 (38%)	89	43 (48%)	0,564 ²	
Наличие терапии эндокринных заболеваний	13	0 (0%)	87	15 (17%)	0,207 ²	
Катамнестические данные						
Длительность терапии ИКТИО	13	425 [221; 927]	89	345 [77; 519]	0,077 ¹	
Выживаемость	13	60 [48; 67]	87	62 [54; 70]	0,678 ¹	

¹U-тест.²Точный критерий Фишера.Поправка Бонферрони P₀=0,05/16=0,003. Выживаемость живых пациентов рассчитана на даты приостановки исследования (15.05–02.06.2023 г.).¹U test.²Fisher's exact test.Bonferroni correction P₀=0.05/16=0.003. Survival of living patients is calculated on the dates of study suspension (15 May–02 June 2023).

Таблица 12. Сравнительный анализ групп пациентов с развившимися кожными ИОНЯ и их отсутствием в исследуемой выборке (n=102)
Table 12. Comparative analysis of groups of patients with developed cutaneous irAEs and their absence in the study sample (n=102)

N Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	Есть кожные ИОНЯ		Нет кожных ИОНЯ		p	
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)				
Антропометрические данные						
Мужской/женский пол	13	2/11 (15% / 85%)	89	48/41 (54% / 46%)	0,015²	
Возраст, лет	13	61 [59; 67]	89	59 [51; 68]	0,335 ¹	
ИМТ, кг/м ²	13	24,56 [21,47; 25,16]	89	27,78 [23,72; 30,90]	0,039¹	
Кодирование новообразований						
Нозология	22	13	0 (0%)	89	1 (1%)	
34		3 (23%)		27 (30%)	0,402 ²	
43		8 (62%)		57 (64%)		
53		0 (0%)		1 (1%)		
97		2 (15%)		3 (3%)		
Стадии	I	11	1 (9%)	86	1 (1%)	
II		0 (0%)		2 (2%)	0,453 ²	
III		6 (55%)		50 (58%)		
IV		4 (36%)		33 (38%)		
Предшествующая противоопухолевая терапия						
Оперативное лечение		13	11 (85%)	89	64 (72%)	0,505 ²
Лучевая терапия		13	1 (8%)	89	10 (11%)	1,000 ²
Химиотерапия		13	3 (23%)	89	32 (36%)	0,534 ²
Терапия интерфероном		13	0 (0%)	89	10 (11%)	0,354 ²
Таргетная терапия		13	0 (0%)	89	2 (2%)	1,000 ²
Фотодинам. терапия		13	0 (0%)	89	1 (1%)	1,000 ²
Линии терапии	1	13	10 (77%)	89	46 (52%)	0,394 ²
	2		3 (23%)		30 (34%)	
	3		0 (0%)		11 (12%)	
	4		0 (0%)		0 (0%)	
	5		0 (0%)		2 (2%)	
	7		0 (0%)		0 (0%)	
Эндокринологический анамнез						
Наличие эндокринных заболеваний		13	5 (38%)	89	43 (48%)	0,564 ²
Наличие терапии эндокринных заболеваний		12	2 (17%)	88	13 (15%)	1,000 ²
Катамнестические данные						
Длительность терапии ИКТИО		13	422 [360; 872]	89	338 [77; 510]	0,063 ¹
Выживаемость		13	64 [61; 70]	87	61 [53; 70]	0,215 ¹

¹U-тест.

²Точный критерий Фишера.

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/16=0,003$. Выживаемость живых пациентов рассчитана на даты приостановки исследования (15.05–02.06.2023 г.).

¹U test.

²Fisher's exact test.

Bonferroni correction $P_0=0.05/16=0.003$. Survival of living patients is calculated on the dates of study suspension (15 May–02 June 2023).

Таблица 13. Матрица классификации ИМТ≤25,39 кг/м²

Table 13. Classification matrix for BMI≤25.39 kg/m²

	ИОНЯ кожные есть	ИОНЯ кожных нет
ИМТ≤25,39 кг/м ²	10	34
ИМТ>25,39 кг/м ²	3	55

ДЧ=77% (95% ДИ: 48%–94%)

ДС=62% (95% ДИ: 58%–64%)

ПЦПР=23% (95% ДИ: 14%–28%)

ПЦОР=95% (95% ДИ: 88%–99%)

ОШ=5,39 (95% ДИ: 1,39–20,99)

Таблица 14. Сравнительный анализ групп пациентов с различным уровнем ИМТ в выборке 99 пациентов

Table 14. Comparative analysis of groups of patients with different BMI levels in a sample of 99 patients

N	ИМТ = 18,5–24,9		ИМТ = 25–29,9		ИМТ ≥ 30		p	p, post-hoc	
	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N			
Антропометрические данные									
Мужской/женский пол	37	15/22 (41% / 59%)	31	20/11 (65% / 35%)	31	13/18 (42% / 58%)	0,115	–	
Возраст, года	37	57 [46; 68]	31	61 [54; 66]	31	59 [56; 68]	0,567	–	
Кодирование новообразований									
Нозология	22	37	0 (0%)	31	0 (0%)	31	1 (3%)	0,667	–
	34		13 (35%)		10 (32%)		6 (19%)		
	43		22 (59%)		20 (65%)		22 (71%)		
	53		0 (0%)		0 (0%)		1 (3%)		
	97		2 (5%)		1 (3%)		1 (3%)		
Стадии	I	35	0 (0%)	39	2 (7%)	30	0 (0%)	0,532	–
	II		1 (3%)		0 (0%)		1 (3%)		
	III		21 (60%)		15 (50%)		19 (63%)		
	IV		13 (37%)		13 (43%)		10 (33%)		
Предшествующая противоопухолевая терапия									
Оперативное лечение	37	27 (73%)	31	23 (74%)	31	24 (77%)	0,957	–	
Лучевая терапия	37	5 (14%)	31	3 (10%)	31	2 (6%)	0,649	–	
Химиотерапия	37	13 (35%)	31	12 (39%)	31	8 (26%)	0,555	–	
Терапия интерфероном	37	6 (16%)	31	2 (6%)	31	2 (6%)	0,346	–	
Таргетная терапия	37	0 (0%)	31	1 (3%)	31	1 (3%)	0,527	–	
Фотодинамическая терапия	37	0 (0%)	31	1 (3%)	31	0 (0%)	0,626	–	
Линии терапии	1	37	18 (49%)	31	17 (55%)	31	20 (65%)	0,665	–
	2		15 (41%)		9 (29%)		8 (26%)		
	3		4 (11%)		4 (13%)		2 (6%)		
	4		0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)		
	5		0 (0%)		1 (3%)		1 (3%)		
	7		0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)		
Эндокринологический анамнез									
Наличие эндокринных заболеваний	37	16 (43%)	31	12 (39%)	31	18 (58%)	0,285	–	
Наличие терапии эндокринных заболеваний	36	4 (11%)	30	3 (10%)	31	7 (23%)	0,388	–	
Катамнестические данные									
Длительность терапии ИКТИО	37	356 [51; 765]	31	323 [128; 459]	31	365 [128; 656]	0,874	–	
Выживаемость	37	60 [49; 72]	29	63 [57; 66]	31	62 [58; 71]	0,580	–	
Характеристика развившихся ИОНЯ									
Развившиеся ИОНЯ	37	16 (43%)	31	13 (42%)	31	7 (23%)	0,172	–	
Тиреоидные ИОНЯ	37	4 (11%)	31	5 (16%)	31	3 (10%)	0,800	–	
Кожные ИОНЯ	37	8 (22%)	31	4 (13%)	31	1 (3%)	0,086	–	

¹Критерий Краскелла-Уоллиса.

²Точный критерий Фишера.

Поправка Бонферрони P₀=0,05/18=0,003.

¹U test.

²Fisher's exact test.

Bonferroni correction P₀=0,05/18=0,003.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду высокой частоты разнообразных ИОНЯ на фоне иммунотерапии ИКТИО [18], активно ведутся фундаментальные, наблюдательные и клинические исследования для поиска маркеров последующего развития ИОНЯ. Прогнозирование возможных токсических проявлений необходимо для оптимального мониторинга состояния пациентов. Это особенно актуально в контексте своевременной диагностики жизнеугрожающих нежелательных явлений, таких как надпочечниковая недостаточность, пневмонит, нефрит, гепатит и прочие, из-за схожести клинических симптомов ИОНЯ и симптомов основного заболевания у онкологических пациентов. Поиск неинвазивных предикторов является необходимым для данной категории пациентов для сохранения качества их жизни. Также это позволит избежать необоснованной отмены терапии ИКТИО.

По нашим данным, согласующимися с имеющимися зарубежными исследованиями, начало ИОНЯ может быть как немедленным, так и отсроченным (на срок до 2 лет). Так, у 38 пациентов (37,3%) регистрировались разнообразные ИОНЯ, спектр которых был представлен тиреопатиями (n=13, 12,7%), поражениями кожи (n=13, 12,7%), гастроинтестинальная токсичность (n=7, 6,9%), гепатотоксичностью (n=4, 3,9%), гипопизитами (n=2, 2%), нефритами (n=2, 2%), СД (n=1, 1%), гематологической токсичностью (n=1, 1%), пневмонитом (n=1, 1%), синдромом Гиена-Барре (n=1, 1%).

С учетом уже проведенных исследований, ИМТ был выбран в качестве доступного в реальной клинической практике маркера прогнозирования риска ИОНЯ у па-

циентов на фоне последующей иммунотерапии ИКТИО. Мы провели оценку ИМТ одномоментно — перед началом терапии ИКТИО. Вопреки имеющимся в научной литературе данным, в нашей когорте пациентов ИМТ > 28,16 кг/м² характеризовался меньшим риском развития ИОНЯ, прежде всего дерматологических.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи между ИМТ и развитием ИОНЯ остается открытым. Представляется важным осуществление дальнейших исследований с возможной оценкой ИМТ у пациентов с другими (даже более редкими) ИОНЯ, безусловно, с большей выборкой испытуемых.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Трошина Е.А. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Глибка А.А. — анализ клинического материала, написание статьи; Мазурина Н.В., Трошина Е.А. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи; Саранцева К.А., Харкевич Г.Ю., Волконский М.В. — сбор клинического материала, редактирование текста рукописи; Елфимова А.Р. — статистический анализ.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, сотрудникам лабораторий), помогавшим осуществить данное исследование. Также авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- ВОЗ. Информационные бюллетени. Ожирение и избыточный вес. 9 июня 2021 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 02.10.2023 [Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 02.10.2023 (in Russian)]
- Woodall MJ, Neumann S, Campbell K, Pattison ST, Young SL. The Effects of Obesity on Anti-Cancer Immunity and Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1230. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12051230>
- Tran KB, Lang JJ, Compton K, et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10352):563–591. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6)
- Gallo M, Adinolfi V, Barucca V, et al. Expected and paradoxical effects of obesity on cancer treatment response. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):681–702. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09597-y>
- Xu H, Cao D, He A, Ge W. The prognostic role of obesity is independent of sex in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A pooled analysis of 4090 cancer patients. *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105745>
- An Y, Wu Z, Wang N, et al. Association between body mass index and survival outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2020;18(1):235. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02404-x>
- Nie R-C, Chen G-M, Wang Y, et al. Association Between Body Mass Index and Survival Outcomes In Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: Meta-analyses of Individual Patient Data. *J Immunother*. 2021;44(9):371–375. doi: <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000389>
- Yoo S-K, Chowell D, Valero C, Morris LGT, Chan TA. Outcomes Among Patients With or Without Obesity and With Cancer Following Treatment With Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e220448. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0448>
- Braun N, Gomes F, Schütz P. "The obesity paradox" in disease — is the protective effect of obesity true? *Swiss Med Wkly*. December 2015. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14265>
- Rodríguez MR da S, Santo MA, Favero GM, et al. Metabolic surgery and intestinal gene expression: Digestive tract and diabetes evolution considerations. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6990–6998. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6990>
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med*. 2008;14(11-12):741–751. doi: <https://doi.org/10.2119/2008-00058.Rabe>
- Rubino R, Marini A, Roviello G, et al. Endocrine-related adverse events in a large series of cancer patients treated with anti-PD1 therapy. *Endocrine*. 2021;74(1):172–179. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02750-w>
- Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(3):337–345. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01112-8>
- Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):57. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0527-y>
- Guzman-Prado Y, Ben Shimol J, Samson O. Body mass index and immune-related adverse events in patients on immune checkpoint inhibitor therapies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(1):89–100. doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02663-z>

16. Gulave B, Hew MN, de Groot JS, et al. High body mass index and preexisting autoimmune disease are associated with an increased risk of immune-related adverse events in cancer patients treated with PD-(L)1 inhibitors across different solid tumors. *ESMO Open*. 2021; 6(3):100107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100107>
17. Leiter A, Carroll E, De Alwis S, et al. Metabolic disease and adverse events from immune checkpoint inhibitors. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):857-865. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1362>
18. Fujii T, Colen RR, Bilen MA, et al. Incidence of immunerelated adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs*. 2018;36(4):638-646. doi: <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0534-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Глибка Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Glibka, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>; eLibrary SPIN: 3649-6340; e-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

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

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н. [Ksenia A. Sarantseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; eLibrary SPIN: 5275-1127; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Харкевич Галина Юрьевна, к.м.н. [Galina Yu. Kharkevich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>; eLibrary SPIN: 6321-3330; e-mail: gkharkevich@mail.ru

Волконский Михаил Викторович [Mikhail V. Volkonskii]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>; eLibrary SPIN: 5616-7621; e-mail: mux19@yandex.ru

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Глибка А.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А., Саранцева К.А., Харкевич Г.Ю., Волконский М.В., Елфимова А.Р. Индекс массы тела как возможный предиктор развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 42-57. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13044>

TO CITE THIS ARTICLE:

Glibka AA, Mazurina NV, Troshina EA, Sarantseva KA, Kharkevich GYu, Volkonsky MV, Elfimova AR. Body mass index as a possible predictor of the development of endocrine immune-mediated adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):42-57. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13044>

ВЛИЯНИЕ САХАРОЗАМЕНТЕЛЕЙ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ



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

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа продолжает расти, что определяет необходимость разработки новых методов профилактики с целью снижения популяционных рисков развития данных заболеваний. Актуальным направлением является ограничение потребления легкоусвояемых углеводов и использование вместо них низкокалорийных или некалорийных сахарозаменителей (подсластителей). В настоящее время наблюдается увеличение использования некалорийных подсластителей при изготовлении продуктов питания. В этой связи изучение их возможных эффектов на метаболические процессы приобретает большую значимость.

В данном обзоре приведены исследования, показавшие различное влияние некалорийных сахарозаменителей различного химического строения на углеводный и жировой обмен, массу тела, состав кишечной микробиоты, а также регуляцию пищевого поведения. Часть исследований показывает, что некалорийные сахарозаменители могут использоваться у лиц с ожирением в рамках комплексной программы снижения массы тела, а также у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с целью снижения постпрандиальной гипергликемии. Другие исследования демонстрируют негативное влияние ряда некалорийных сахарозаменителей на углеводный обмен.

Основной поиск материалов осуществлялся в базах данных Pubmed, eLIBRARY.ru, Google Scholar. Временные критерии поиска: 2012–2023 гг. Соответствующая дополнительная литература была включена после ручного поиска в списках литературы включенных статей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарозаменители; сукралоза; инкретины; ксилит; эритрит; метаболизм; аспартам; ацесульфам; стевииозиды; инсулинорезистентность; микробиота; ожирение.

THE EFFECT OF SWEETENERS ON CARBOHYDRATE METABOLISM, METABOLIC PARAMETERS AND INTESTINAL MICROBIOTA

© Natalia V. Silina*, Natalya V. Mazurina, Ekaterina V. Ershova, Kseniya A. Komshilova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The prevalence of obesity and type 2 diabetes continues to grow, which determines the need to develop new methods of prevention in order to reduce the population risks of developing these diseases. The current direction is to limit the consumption of easily digestible carbohydrates and use low-calorie or non-calorie sweeteners instead. Currently, there is an increase in the use of non-calorie sweeteners in the manufacture of food. In this regard, the study of their possible effects on metabolic processes is of great importance.

This review presents studies that have shown different effects of non-calorie sweeteners on carbohydrate and fat metabolism, body weight, the composition of intestinal microbiota, as well as the regulation of eating behavior. Some studies show that low-calorie sugar substitutes can be used in obese people as part of a comprehensive weight loss program, as well as in patients with type 2 diabetes mellitus with the aim of reducing postprandial hyperglycemia. Other studies demonstrate the negative effect of a number of low-calorie sweeteners on carbohydrate metabolism.

The main search for materials was carried out in Pubmed databases, eLIBRARY.ru, Google Scholar. Temporary search criteria 2012–2023 The relevant additional literature was included after a manual search in the literature lists of the included articles.

KEYWORDS: sweeteners; sucralose; incretins; xylitol; erythritol; metabolism; aspartam; acesulfame; steviosides; insulin resistance; microbiota; obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин резкого роста распространенности ожирения является избыточное потребление легкоусвояемых (простых) углеводов. Присутствие в ежедневном рационе избыточного количества сахарозы и продуктов, содержащих глюкозно-фруктозный сироп, способствует повышению рисков развития ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности, сердечно-

сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [1, 2]. По данным ВОЗ, к 2025 г. распространенность ожирения в мире достигнет 18% у мужчин и 21% у женщин, а морбидного ожирения — 6% у мужчин и 9% у женщин [3]. Согласно рекомендациям ВОЗ, норма потребления легкоусвояемых (простых) сахаров у взрослого человека не должна превышать 10% от калорийности суточного рациона. Экспертами обсуждается сокращение доли легкоусвояемых углеводов в рационе до 5%, в связи с чем

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Таблица 1. Виды сахарозаменителей (адаптировано из публикации Yebra-Biurrun M., 2005 г.) [5]**Table 1.** Types of sweeteners (adapted from the publication Yebra-Biurrun M., 2005) [5]

Подсластители	Высокоинтенсивные	Синтетические	Ацесульфам Алитам Аспартам Сукралоза Циклакат Неотам Сахарин		
		Полусинтетические	Неогесперидин Дигидрохалкон		
		Натуральные	Глицирризин Стевиозид Тауматин		
		Калорийные	Меласса (патока)		
	Низкоинтенсивные	Низкокалорийные	Сахарные спирты	Моносахариды	Эритритол Маннитол Сорбитол Ксилитол
Дисахариды	Изомальт Лактитол Мальтитол				
Гидрогенизированный гидролизат крахмала					
		Тагатоза			

растет интерес к низкокалорийным или некалорийным сахарозаменителям (подсластителям) в качестве альтернативы различным видам сахаров [4].

В 2023 г. ВОЗ был опубликован обзор, посвященный влиянию некалорийных подсластителей на метаболические показатели, массу тела и некоторые другие хронические неинфекционные заболевания. Авторы данного обзора сообщают об отсутствии преимуществ при замене привычных сахаров в рационе на некалорийные подсластители и не рекомендуют их применение. Однако в данном документе объединены различные виды сахарозаменителей, которые отличаются по своим свойствам и природе. Мы представляем описание эффектов различных сахарозаменителей и их потенциальную пользу для снижения массы тела, а также ряд дополнительных влияний на углеводный обмен.

Еще в 20 в. появились подсластители, которые имитируют сладкий вкус и применяются в качестве альтернативы сахару (табл. 1) [1]. В таблице 1 представлена классификация сахарозаменителей с учетом их происхождения (искусственные и натуральные), калорийности и интенсивности вкуса.

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрено шесть некалорийных подсластителей в качестве пищевых добавок: аспартам, ацесульфам, сахарин, сукралоза, неотам, адвантам. Гликозиды стевии (*Stevia rebaudiana*) и архат (*monk fruit*, или экстракт плодов *Siraitia grosvenorii Swingle*) разрешены для использования в пищевых продуктах при определенных условиях [6]. Помимо тех подсластителей, что одобрены FDA, в Европейском Союзе (ЕС) разрешены: циклакат, тауматин, неогесперидин, соль аспартама-ацесульфама,

гликозиды стевии [7]. Имеются данные, подтверждающие безопасность сахарозаменителей при их использовании в предельно допустимых количествах (табл. 2). Синтетические некалорийные подсластители, широко применяющиеся в пищевой промышленности, обладают гораздо более сладким вкусом в сравнении с калорийными сахарозаменителями, поэтому их добавление в продукты питания позволяет снизить общую калорийность продуктов [8].

В связи с высокой популярностью некалорийных сахарозаменителей возник вопрос об их возможном влиянии на метаболические процессы, ведь несмотря на увеличение их употребления численность больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа не снижается. В последние годы появились публикации о возможном положительном влиянии натуральных сахарозаменителей, являющихся многоатомными спиртами (полиолами), в частности эритритола и ксилитола, на сердечно-сосудистую систему и кишечную микробиоту. В нашем обзоре мы обобщили результаты исследований об эффектах искусственных подсластителей в сравнении с полиолами на углеводный, жировой обмен, особенно в целевой группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ САХАРОЗАМЕНИТЕЛЕЙ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И МАССУ ТЕЛА

В настоящее время мы располагаем результатами ряда исследований, показавших отрицательное влияние искусственных сахарозаменителей на углеводный обмен, в том числе повышение риска развития сахарного диабета 2 типа. Употребление напитков с высоким содержанием сахаров связывают с увеличением заболеваемости

Таблица 2. Допустимый уровень потребления подсластителей и применение в пищевой промышленности [6, 9, 10]

Table 2. Acceptable level of sweetener consumption and use in the food industry [6, 9, 10]

Вид подсластителя	Калорийность, ккал/г	Допустимое потребление/сут	Уровень сладости	Свойства подсластителя
Моносахариды, полиолы и другие				
Сорбитол (E420)	2,6	слабительный эффект при употреблении 50 г/сут	50–70% сладости сахарозы	текстурирующий агент, антикариесогенный
Маннитол (E421)	1,6	слабительный эффект в дозе 20 г/сут	50–70% сладости сахарозы	маскировка горького вкуса, антикариесогенный
Ксилитол (E967)	2,4	–	100% сладости сахарозы	антикариесогенный
Эритритол (E968)	0,2	РСД — 35–70 г/сут ДСД — НД	60–80% сладости сахарозы	усилитель вкуса, стабилизатор, загуститель, секвестрант и текстуризатор
D-тагатоза	1,5	РСД — 7,5 г/сут ДСД — 15 г/50 кг (взрослые)	75–92% сладости сахарозы	текстурирующий агент, усилитель вкуса, ароматизатор, стабилизатор
Дисахариды полиолы				
Изомальтит (E953)	2,0	–	45–65% сладости сахарозы	усилитель вкуса, при нагревании не теряет сладости
Лактитол (E966)	2,0	–	30–40% сладости сахарозы	синергист других подсластителей, антикариесогенный
Мальтитол (E965)	2,1	–	90% сладости сахарозы	столовый подсластитель, может заменить часть жиров в продукции из-за придания кремообразности, антикариесогенный
Изомальтулоза	4,0	РСД — 3–6 г/сут ДСД — НД	50% сладости сахарозы	используется как более медленноусвояемый углевод
Трегалоза	3,6	РСД — 34–68 г/сут ДСД — НД	45% сладости сахарозы	придание окраски, усилитель вкуса, стабилизатор, текстуризатор, загуститель
Полисахариды полиолы				
Гидрогенизированный гидролизат крахмала	3,0	–	25–50% сладости сахарозы	увеличение вязкости, в качестве связующего агента модификатор, криопротектор, синергизм с другими подсластителями
Непитательные подсластители*				
Ацесульфам калия (E950)	0	РСД — 0,2 до 1,7 мг/кг ДСД — 15 мг/кг/сут	в 200 раз	устойчив при нагревании, допустимо сочетание с другими подсластителями
Аспартам (E951)	4	РСД — 0,2 до 4,1 мг/кг ДСД — 50 мг/кг/сут	в 160–220 раз	одобрен в качестве подсластителя, разрушается при нагреве
Архат (monk fruit)	0	РСД — 6,8 мг/кг ДСД — НД	в 150–300 раз	в качестве подсластителя, дополнение к другим видам
Неотам (E961)	0	РСД — 0,05 до 0,17 мг/кг ДСД — 0,3 мг/кг/сут	в 7000–13000 раз	в качестве подсластителя за исключением добавления к мясу и птице, термостабилен
Сахарин (E954)	0	РСД — 0,1 до 2,0 мг/кг ДСД — 15 мг/кг/сут	в 300 раз	ограничение до 12 мг на порцию напитка, 20 мг/порцию в виде порошка или 30 мг на порцию в продуктах в обработанном виде

Вид подсластителя	Калорийность, ккал/г	Допустимое потребление/сут	Уровень сладости	Свойства подсластителя
Стевия (E960)	0	РСД — 1,3 до 3,4 мг/кг ДСД — 4 мг/кг/сут	в 250 раз	для использования в качестве подсластителя в различных продуктах питания: крупы, энергетические батончики и напитки, как столовый подсластитель
Сукралоза (E955)	0	РСД — 0,1 до 2,0 мг/кг ДСД — 5 мг/кг/сут	в 600 раз	приготовление пищи и выпечки
Адвантам (E969)	0	ДСД — 32,8 мг/кг/сут	в 20 000 раз	частичная замена сахара, кукурузного сиропа или калорийных подсластителей
Не одобрены FDA				
Цикламат (E952)	0	ДСД — 7–11 мг/кг	30–50 раз	в качестве подсластителя
Тауматин (E957)	0	–	2000–3000 раз	в качестве подсластителя
Неоспердин (E959)	0	ДСД — 0–5 мг/кг	400–600 раз	в качестве подсластителя
Аспартама-ацесульфама соль (E962)	0	ДСД — 0–40 мг/кг для аспартама; 0–9 мг/кг для ацесульфама	350 раз	в качестве подсластителя

РСД — расчетная суточная доза; ДСД — допустимая суточная доза; НД — нет данных

сахарным диабетом 2 типа на 18% (при увеличении потребления на одну порцию в день ~ 237–355 мл), в то время как при употреблении напитков с искусственными подсластителями риск развития диабета повышается на 25% [11]. В метаанализе M. Azad и соавт. продемонстрировано негативное влияние долгосрочного применения (более 12 месяцев) некалорийных подсластителей на метаболические показатели в когортных исследованиях. В частности, сообщается об увеличении окружности талии, ИМТ, повышении риска развития сахарного диабета 2 типа на фоне длительного применения некалорийных искусственных подсластителей (НП). Выявлена ассоциация с развитием артериальной гипертензии, инсульта, сердечно-сосудистых событий, однако при анализе других исследований получены противоположные результаты [12].

В рандомизированном перекрестном исследовании S. Teu и соавт. проводилось сравнение применения напитков с добавлением сахарозы и некалорийных подсластителей (аспартам, стевию, архат) на инсулиновый ответ, вариабельность глюкозы крови и изменение энергетической ценности суточного рациона. Оказалось, что калорийность ежедневного рациона одинакова, как после приема напитка с сахарозой, так и после напитков с некалорийными сахарозаменителями. Авторы отметили, что, вероятно, имеется связь с меньшим чувством насыщения после приема напитков с некалорийными подсластителями, в результате чего происходит частичное увеличение потребления энергии в течение дня в сравнении с группой, употреблявшей напиток с сахарозой. Данное исследование проводилось на здоровых добровольцах, мужчинах, с нормальным ИМТ (18,5–25,0 кг/м²) в течение одного дня, что ограничивает применение результатов в плане долгосрочных эффектов некалорийных подсластителей на массу тела. В группе с использованием сахарозы в качестве подсластителя было отме-

чено быстрое увеличение постпрандиальной гликемии в течение первого часа, а в группе с применением НП схожие изменения наблюдались после обеда, состоявшего из медленноусвояемых углеводов. Интересно, что общая AUC (площадь под кривой) для глюкозы и инсулина была одинаковой в подгруппах сахарозы, аспартама, стевию и архата. В других исследованиях указывалось, что потребление НП не стимулировало высвобождение инсулина, ГИП (гастроинтестинальный пептид) или ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид-1) у здоровых людей [13].

Некалорийные подсластители рассматриваются учеными не только, как вещества, влияющие на углеводный и липидный обмен, но и как возможный способ снижения массы тела. Метаанализ P. Roger и соавт. показал, что использование НП помогает снизить калорийность рациона как у людей с нормальной, так и с избыточной массой тела [14]. В другом метаанализе обобщены данные исследований о влиянии некалорийных подсластителей (аспартама, сахарина, сукралозы, стевию, цикламата и ацесульфама) на изменение индекса массы тела (ИМТ). При применении продуктов и напитков, подслащенных НП в сравнении с сахарозой, наблюдалось более выраженное снижение массы тела ($p < 0,001$) [15].

В рандомизированном клиническом исследовании J.C. Peters и соавт. показано, что использование НП в напитках вместо сахара может быть эффективным средством снижения калорийности рациона в рамках комплексной программы снижения массы тела (регулярные физические нагрузки не менее 300 минут в неделю, ограничение употребления жиров до 35% от суточной калорийности рациона). Исследование проводилось в два этапа в течение года на 303 добровольцах. Участники первой группы употребляли 710 мл воды в день, второй группы — аналогичное количество напитков с НП. По результатам исследования в группе, принимавшей напиток

с НП, наблюдалась большая потеря массы тела, но в дальнейшем у участников обеих групп отмечено постепенное увеличение веса, однако в группе с использованием НП он был менее выражен. Вероятнее всего, результаты связаны с субъективным чувством голода, которое было выражено сильнее у участников группы, получавшей воду. Возможно, ограничение сладких напитков побуждало употреблять больше сладких продуктов, что приводило к большему потреблению энергии [16].

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ НАТУРАЛЬНЫХ НЕКАЛОРИЙНЫХ САХАРОЗАМЕНИТЕЛЕЙ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ КАЛОРИЙНОСТИ РАЦИОНА

У лиц с ожирением в отличие от людей с нормальной массой тела происходит более быстрое всасывание глюкозы в кишечнике, что связано с чрезмерной экспрессией транспортеров глюкозы НГЛТ-1 (SGLT-1) и ГЛЮТ-2 (GLUT2). В результате развивается постпрандиальная гипергликемия [17, 18, 19]. В связи с тем что искусственные сахарозаменители могут оказывать нежелательный эффект на метаболические показатели, в настоящее время интерес исследователей прикован к натуральным или природным подсластителям: их влиянию на массу тела, стимуляцию выработки кишечных пептидов, углеводный и липидный обмены.

В. Wölnerhanssen и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на двенадцати здоровых добровольцах определили, что введение эритрита увеличивает секрецию холецистокинина (ХК), глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и пептида-YY (РYY), при этом не было отмечено различий между плацебо (вода) и эритриолом по влиянию на уровень глюкозы, инсулина, глюкагона, липидов и мочевой кислоты [20].

В экспериментах на мышах при введении эритрита совместно с 0,5 г крахмала наблюдалось минимальное повышение постпрандиального уровня глюкозы (спустя 0, 30, 60, 100, 140 и 180 минут), авторы связывают данный эффект со способностью эритриола (эритрита) ингибировать альфа-глюкозидазу [21].

Meyer-Gerspach с соавт. провели похожее исследование по оценке влияния ксилитола (ксилита) на продукцию инкретинов у здоровых людей с нормальной массой тела. При введении смеси с подсластителем при помощи зонда были получены следующие результаты: как и в случае с эритритом, происходило увеличение секреции ХК, ГПП-1 и РYY, замедление скорости опорожнения желудка, причем наблюдалась прямая дозозависимая связь. При введении ксилита по сравнению с плацебо увеличивалась концентрация глюкозы и инсулина, но не происходило высвобождение мотилина, глюкагона или ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид). Ранее в некоторых исследованиях изучался эффект ксилита на липидный профиль и концентрацию мочевой кислоты при более длительном применении, результаты большинства из них неоднозначны и требуют дальнейшего изучения [22]. Употребление эритрита и ксилита на протяжении пяти и семи недель у людей с ожирением, но без сахарного диабета в проспективном исследовании не приводило к изменению всасывания глюкозы в кишечнике и развитию гипергликемии, что может говорить о безопасности их применения даже у пациентов с диабетом [23]. При сравнении

влияния раствора декстрозы и смеси подсластителей (эритрит, ксилит и стевия) у здоровых добровольцев время приема некалорийных подсластителей наблюдался незначительный гликемический ответ [24].

В систематическом обзоре и метаанализе с общим числом участников 462 человека исследовалось влияние гликозидов стевииола (стевия, стевииозид) на уровень глюкозы крови натощак, инсулина и артериального давления (АД). В результате на фоне употребления стевииозида происходило снижение систолического АД ($p < 0,00001$), но не было зафиксировано существенного изменения уровня глюкозы крови натощак ($p = 0,32$), гликированного гемоглобина, а также показателей липидного обмена [25]. В экспериментах на мышах наблюдался гипогликемический эффект стевииозида за счет повышения секреции инсулина, снижения концентрации глюкозы в плазме и подавления выработки глюкагона [26].

ВЛИЯНИЕ НАТУРАЛЬНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ САХАРОЗАМЕНИТЕЛЕЙ НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

Еще в начале 20 века лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников постулировал, что определенные виды микроорганизмов могут приносить пользу здоровью человека, а ряд других, продуцируя токсические вещества, способствовать повреждению клеток и ускоренному старению организма. Тема микробиоты человека не теряет своей актуальности и в настоящий момент. Микробиом — группа микроорганизмов, живущих симбиотическим образом в организме, большинство кишечных бактерий являются представителями четырех основных семейств: *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) и *Actinobacteria* (3%) [27].

Подсластители, являясь пищевым компонентом, как и любой другой элемент в рационе, могут влиять на микробиоту кишечника. В качестве синтетических подсластителей в большинстве исследований рассматриваются: аспартам, ацесульфам калия, цикламат, сукралоза, сахарин. Аспартам, состоящий из L-фенилаланина и аспарагиновой кислоты, подвергается гидролизу до аспарагиновой кислоты, L-фенилаланина и метанола, которые всасываются в двенадцатиперстной и тощей кишке, не достигая толстого кишечника. В исследовании К. Gerasimidis и соавт. введение подсластителя на основе аспартама и мальтодекстрина значительно увеличивало рост *Bifidobacterium* и *Blautiacoccoides*, снижало соотношение *Bacteroides/Prevotella*, однако на результаты могло повлиять наличие в смеси подсластителей мальтодекстрина [28]. Влияние ацесульфама калия на микробиоту кишечника маловероятно из-за того, что он всасывается в тонком кишечнике и не достигает толстого кишечника, однако в некоторых исследованиях на животных все же отмечались сдвиги в составе кишечной микробиоты [29]. Xin Dai и соавт. продемонстрировали отрицательное влияние сукралозы у беременных мышей в виде увеличения риска развития неалкогольной жировой болезни печени их потомства, вероятно, связанным с нарушением состава кишечной микробиоты. Авторы доказали, что у потомства мышей, получавших сукралозу, наблюдались нарушения развития кишечника: сокращение числа бокаловидных клеток, изменение состава кишечной флоры (уменьшение численности

бутират-продуцирующих бактерий), снижение экспрессии белка GRP43 в кишечнике, что привело к повышению продукции провоспалительных цитокинов. Авторы связали повреждение печени с попаданием цитокинов через ось «кишечник-печень» в портальную венозную систему [13]. Цикламат и сукралоза могут изменить соотношение между масляной и пропиононовой кислотами (короткоцепочечные жирные кислоты — КЦЖК) [30]. КЦЖК оказывают множественное воздействие на здоровье человека, так, например, масляная кислота обладает антиобезогенным действием, снижает резистентность к инсулину и улучшает показатели липидного обмена [31]. В то же время было проведено параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на здоровых добровольцах, показавшее отсутствие влияния сукралозы на кишечный микробиом, гликемический и инсулиновый ответы [32]. Р. Thompson с соавт. оценили влияние потребления сукралозы на состав микробиоты кишечника здоровых добровольцев, используя метод секвенирования 16S рРНК. Авторы пришли к выводу, что потребление высоких доз сукралозы (75% от допустимой нормы) в течение 7 дней не влияет на гликемический контроль, резистентность к инсулину и кишечную микробиоту, однако вероятно требуется более длительное наблюдение [33]. Сахарин не подвергается метаболизму в желудочно-кишечном тракте, к сожалению, в настоящее время рандомизированные клинические испытания на людях немногочисленны, на животных некоторые исследования показывают негативное влияние сахарина в виде увеличения количества патогенных бактерий. В РКИ с участием 120 здоровых взрослых было отмечено негативное влияние искусственных сахарозаменителей (сукралозы и сахарина) на толерантность к глюкозе, авторы связывают данные изменения с модификацией микробиоты кишечника при использовании подсластителей [34]. Влияние искусственных подсластителей (ИП) на формирование дисбиоза кишечника и вследствие этого развитие нарушений углеводного обмена показано

в исследовании J. Suez и соавт. Так, потребление ИП положительно коррелировало с более высоким уровнем гликированного гемоглобина ($p < 0,002$). У четырех из семи добровольцев, принимавших сахарин в дозировке 5 мг/кг, были отмечены нарушения углеводного обмена ($p < 0,001$). Двое респондентов стали донорами образцов стула до начала приема ИП дня и на седьмой день, далее образцы стула были перенесены мышам. У животных, которым передали микробиоту от респондентов, принимавших ИП, была определена нарушенная толерантность к глюкозе. Авторы пришли к выводу, что модификация кишечного микробиома после употребления ИП и могла стать причиной изменений углеводного обмена [35].

Натуральные высокоинтенсивные подсластители, например, гликозиды стевии не гидролизуются ферментами (α -амилаза, пепсин и др.) желудочно-кишечного тракта, в неизменном виде попадают в толстый кишечник, где расщепляются кишечными бактериями рода *Bacteroides* до стевииола, который поступает в печень подвергается глюкуронированию и выводится из организма [36]. В исследованиях было продемонстрировано положительное влияние экстракта стевии на микробиоту кишечника, в виде стимулирования роста бифидо- и лактобактерий *in vitro*, а также снижение роста *E. coli* у мышей [37, 38].

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОЛОВ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

Полиолы присутствуют во фруктах, овощах и грибах [39]. В производстве пищевых продуктов наиболее часто используются сорбитол, маннитол, ксилитол, эритриол, мальтитол, лактитол и изомальт. Интересно, что микроорганизмы могут продуцировать сорбитол, маннитол, ксилитол и эритриол естественным путем либо с помощью генной инженерии [40].

Эритриол (эритрит) (рис. 1) — четырехуглеродный сахарный спирт (тетраол) большая часть, которого всасывается в тонком кишечнике и лишь 10% достигают

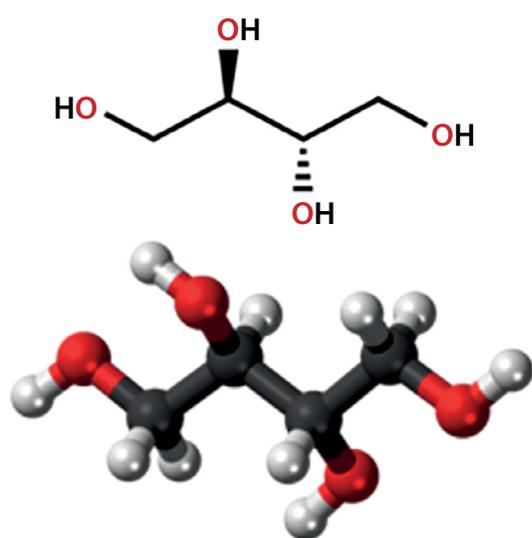


Рисунок 1. Эритриол (эритрит).

Примечание. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 222285, Erythritol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Erythritol>. Accessed Apr. 2, 2024.

Figure 1. Erythritol.

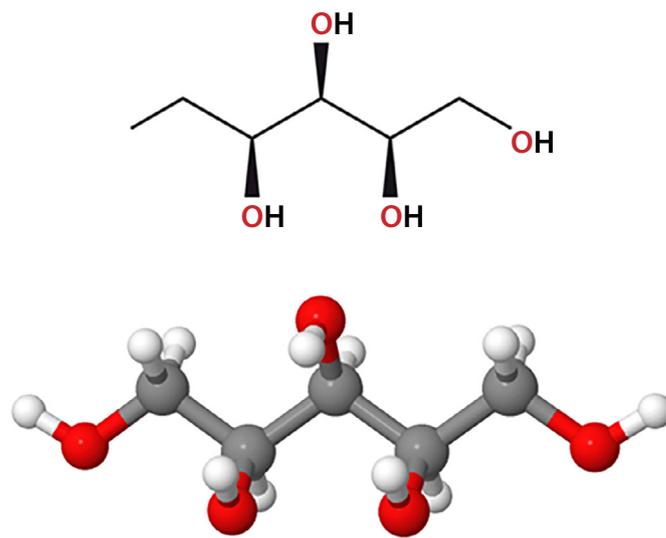


Рисунок 2. Ксилитол (ксилит).

Примечание. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for , Xylitol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylitol>. Accessed Apr. 2, 2024.

Figure 2. Xylitol.

Вид сахарных спиртов (полиолов)	Некоторые дополнительные эффекты	Влияние на микрофлору кишечника	Нежелательные эффекты
Эритриол	↑ КЦЖК	-	-
Лактитол	↑ КЦЖК	↑ Bifidobacterium ↑ Lactobacillus ↑ Akkermansia	-
	↓ pH		
	↑ H ₂ O	↓ Bacteroidetes ↓ Clostridium ↓ Coliforms ↓ Eubacterium	
Мальтитол	-	↑ Bifidobacterium	-
Ксилитол	-	↓ Bacteroidetes ↓ Lactobacillus ↓ C/difficile ↑ Firmicutes	-
Маннитол	↑ КЦЖК	-	
Сорбитол	↑ H ₂ O	-	Осмотический/ слабительный
Изомальг	↓ Бета-глюкозидазы	↑ Bifidobacterium	-

Рисунок 3. Иллюстрация влияния полиолов на бактериальное сообщество кишечника (адаптировано из Ruiz-Ojeda FJ) [46].

Figure 3. Illustration of the effect of polyols on the gut bacterial community (adapted from Ruiz-Ojeda FJ) [46].

толстого кишечника, где, вероятно, подвергаются метаболизму микроорганизмами. В исследованиях *in vitro* показано, что эритрит может влиять на продукцию КЦЖК микробиотой кишечника [41].

Изомальт ферментируется микробиотой толстого кишечника, может выступать в качестве пребиотика и стимулировать рост *Bifidobacterium* [42].

Лактитол, маннитол, как и изомальт, могут выступать в качестве пребиотика, стимулируя рост лакто- и бифидобактерий, выработку КЦЖК [43, 44]. E. Beards и соавт. оценили влияние шоколада с добавлением мальтитола и полидекстрозы у 40 испытуемых. Выяснилось, что в группе, употреблявшей шоколад с мальтитолом, происходило увеличение количества бифидобактерий, лактобактерий и КЦЖК по сравнению с контрольной [45].

Сорбитол активно ферментируется микробиотой толстого кишечника, в связи с чем может вызывать негативные симптомы (вздутие, метеоризм) при приеме более 20 г в сутки. Специфическое действие сорбитола на изменение определенных типов микробиоты на данный момент не установлено.

Ксилитол (рис. 2) — пятиуглеродный полиол (пентаол), содержится во фруктах, ягодах, овощах, овсе и грибах, но также небольшой его процент вырабатывается микробиотой кишечника. Ксилитол при добавлении к диете с высоким содержанием жиров у мышей способствовал уменьшению количества *Bacteroidetes*, *Barnesiella* и увеличению *Firmicutes* и *Prevotella* [39].

Применение полиолов может быть ограничено у пациентов с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (например, СРК), так как это может ухудшать течение заболевания.

Таким образом, полиолы как разновидность натуральных низкокалорийных подсластителей в большей степени подвергаются метаболизму кишечной микробиотой, обладают пребиотическим действием, способны влиять на ее состав (рис. 3), продукцию бактериальных метаболитов и оказывать ряд биологических эффектов, которые еще предстоит изучить в исследованиях на людях.

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ ПОДСЛАСТИТЕЛЕЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ И СМЕРТНОСТЬ

В проспективном когортном исследовании NutriNet (2009–2021 гг.) с участием 103 388 человек, которые вели записи 24-часового потребления продуктов и искусственных подсластителей, была выявлена связь между потреблением аспартама, ацесульфама калия и сукралозы с увеличением рисков развития сердечно-сосудистых ($p=0,03$) и цереброваскулярных заболеваний ($p=0,002$) [47]. По данным систематического обзора и метаанализа ВОЗ, чрезмерное потребление искусственных сахарозаменителей и гликозидов стевии связывали с увеличением ИМТ на 0,14 кг/м², риска развития ожирения на 76%, риска развития СД типа 2 на 23%, смертности от всех причин на 12% и увеличение риска развития рака мочевого пузыря на 31%. При умеренном потреблении некалорийных подсластителей связи с развитием ожирения не обнаружено, напротив они могут позволить уменьшить калорийность рациона (на 560 кДж/сут или ~136 ккал), что позволяло снизить массу тела на 0,71 кг [48]. В других крупных метаанализах употребление сахарозаменителей (в том числе

искусственных) не приводило к увеличению риска развития рака различных локализаций [49], а также, по некоторым данным, отмечалось снижение частоты развития некоторых видов рака желудочно-кишечного тракта (при употреблении в предельно допустимых количествах), что, вероятно, связано со снижением количества добавленных сахаров в рационе [50]. Важно отметить, что авторы одного из исследований заявляют о присутствии конфликта интересов [49]. В литературных источниках появляется все больше сообщений о противораковых свойствах гликозидов стевии, а также использовании их в качестве дополнения к противоопухолевой терапии [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Искусственные подсластители присутствуют в тысячах брендов продуктов питания и напитков по всему миру, однако их использование остается предметом споров, и в настоящее время некоторые рекомендации пересматриваются Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов, Всемирной организацией здравоохранения и другими инстанциями.

В данном обзоре мы представили исследования, показавшие преимущественно позитивное влияние применения натуральных некалорийных сахарозаменителей на углеводный обмен и снижение массы тела, что делает эти вещества перспективными в плане возможной терапии нарушений углеводного обмена у лиц с ожирением. Натуральные подсластители, такие как полиолы (эритрит, ксилит), могут быть более привлекательными для улучшения контроля гликемии и массы тела у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Помимо низкой калорийности, полиолы благоприятно влияют на секрецию инсулина и кишечных гормонов (ГПП-1, холецистокинин, PYY), что может быть полезным дополнением к лечению метаболического синдрома. Однако все исследования, продемонстрировавшие положительную связь, не являются достаточно длительными.

Результаты некоторых крупномасштабных исследований свидетельствуют о потенциальной прямой связи между более высоким потреблением искусственных подсластителей (особенно аспартама, ацесульфама ка-

лия и сукралозы) с увеличением рисков развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

В настоящее время низкокалорийные подсластители могут применяться взрослыми людьми с сахарным диабетом и ожирением, в рационе которых присутствует чрезмерное количество легкоусвояемых углеводов (сладкие газированные напитки, натуральные соки или морсы, кондитерские изделия). Натуральные подсластители, вероятно, являются безопасной альтернативой сахару при использовании в разрешенных дозах. Еще одним ограничительным моментом применения сахарозаменителей может стать их неприятное послевкусие, недостаточная сладость или отсутствие необходимой текстуры продукта, что ограничивает применение некоторых сахарозаменителей повсеместно. Возможно, целесообразным является использование смеси различных подсластителей для формирования приятного вкуса. Существует вероятность неблагоприятного влияния на пищевое поведение, микробиоту кишечника (у некоторых видов искусственных сахарозаменителей — ацесульфам калия, сукралоза, сахарин) и метаболические показатели (аспартам, ацесульфам калия и сукралоза). Учитывая недостаточную продолжительность проведенных исследований, необходимо дальнейшее изучение каждого в отдельности сахарозаменителя, чтобы проанализировать долгосрочные риски и преимущества их применения у целевых групп населения, а также сравнить возможные различия эффектов в зависимости от типов сахарозаменителей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная публикация подготовлена в рамках Государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции» (НИОКТР № 122012100180-0).

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*. 2020;12(4):1153. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041153>
- Wölnherhanssen BK, Cajacob L, Keller N, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol Metab*. 2016;310(11):E1053-E1061. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00037.2016>
- Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(6):796-804. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0170-6>
- WHO. *Ingesta de Azúcares Para Adultos y Niños*; Organización Mundial de la Salud: Geneva, Switzerland: 2015
- Yebrá-Biurrún MC. Sweeteners. *Encyclopedia of Analytical Science*. 2005; 562–72. doi: <https://doi.org/10.1016/b0-12-369397-7/00610-5>
- U.S. Food and Drug Administration. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm397725.htm>. Accessed 8/13/2018
- International Sweeteners Association. Sweeteners safety and regulation [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sweeteners.org/safety-regulation/>
- Walbolt J, Koh Y. Non-nutritive Sweeteners and Their Associations with Obesity and Type 2 Diabetes. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(2):114-123. doi: <https://doi.org/10.7570/jomes19079>
- FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) FAO and WHO [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/foodadditives-contaminants-jecfa-database/>
- Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):739-758. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.03.009>
- Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br J Sports Med*. 2016;50(8):496-504. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-h3576rep>

12. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Can Med Assoc J.* 2017;189(28):E929-E939. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.161390>
13. Dai X, Guo Z, Chen D, et al. Maternal sucralose intake alters gut microbiota of offspring and exacerbates hepatic steatosis in adulthood. *Gut Microbes.* 2020;11(4):1043-1063. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1738187>
14. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes.* 2016;40(3):381-394. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.177>
15. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020;21(7). doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13020>
16. Peters JC, Beck J, Cardel M, et al. The effects of water and nonnutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial // *Obes.* 2015;24 (2):297-304. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21327>
17. Nguyen NQ, Debrececi TL, Bambrick JE, et al. Accelerated Intestinal Glucose Absorption in Morbidly Obese Humans: Relationship to Glucose Transporters, Incretin Hormones, and Glycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):968-976. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3144>
18. Wölnerhanssen BK, Moran AW, Burduga G, et al. Deregulation of transcription factors controlling intestinal epithelial cell differentiation; a predisposing factor for reduced enteroendocrine cell number in morbidly obese individuals. *Sci Rep.* 2017;7(1):8174. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08487-9>
19. Young RL, Chia B, Isaacs NJ, et al. Disordered Control of Intestinal Sweet Taste Receptor Expression and Glucose Absorption in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2013;62(10):3532-3541. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0581>
20. Wölnerhanssen BK, Drewe J, Verbeure W, et al. Gastric emptying of solutions containing the natural sweetener erythritol and effects on gut hormone secretion in humans: A pilot dose-ranging study. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(6):1311-1321. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14342>
21. Wen H, Tang B, Stewart AJ, et al. Erythritol Attenuates Postprandial Blood Glucose by Inhibiting α -Glucosidase. *J Agric Food Chem.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05033>
22. Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Verbeure W, et al. Effect of the natural sweetener xylitol on gut hormone secretion and gastric emptying in humans: A pilot dose-ranging study. *Nutrients.* 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010174>
23. Bordier V, Teysseire F, Schlotterbeck G, et al. Effect of a Chronic Intake of the Natural Sweeteners Xylitol and Erythritol on Glucose Absorption in Humans with Obesity. *Nutrients.* 2021;13(11):3950. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113950>
24. Ng AWR, Loh KK, Gupta N, Narayanan K. A polyol-stevia blended sugar replacer exhibits low glycemic response among human subjects. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;33:39-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.014>
25. Bundgaard Anker, Rafiq, Jeppesen. Effect of Steviol Glycosides on Human Health with Emphasis on Type 2 Diabetic Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2019;11(9):1965. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11091965>
26. Jeppesen PB, Gregersen S, Rolfens SED, et al. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. *Metabolism.* 2003;52(3):372-378. doi: <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50058>
27. Garcia K, Ferreira G, Reis F, Viana S. Impact of Dietary Sugars on Gut Microbiota and Metabolic Health. *Diabetology.* 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/diabetology3040042>
28. Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *Eur J Nutr.* 2020;59(7):3213-3230. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02161-8>
29. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. Covasa M, ed. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178426. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426>
30. Vamanu E, Pelinescu D, Gatea F, Sárbu I. Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners. *Genes (Basel).* 2019;10(7):535. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10070535>
31. Farup PG, Lydersen S, Valeur J. Are Nonnutritive Sweeteners Obesogenic? Associations between Diet, Faecal Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Morbidly Obese Subjects. *J Obes.* 2019;2019:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4608315>
32. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr.* 2019;122(8):856-862. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114519001570>
33. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr.* 2019;122(8):856-862. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114519001570>
34. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307-3328.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016>
35. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181-186. doi: <https://doi.org/10.1038/nature13793>
36. Kasti A, Nikolaki M, Synodinou K, et al. The Effects of Stevia Consumption on Gut Bacteria: Friend or Foe? *Microorganisms.* 2022;10(4):744. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040744>
37. Sanches Lopes SM, Francisco MG, Higashi B, et al. Chemical characterization and prebiotic activity of fructo-oligosaccharides from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) roots and in vitro adventitious root cultures. *Carbohydr Polym.* 2016;152:718-725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.043>
38. Wang Q-P, Browman D, Herzog H, Neely GG. Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. *Virology.* 2018;13(7):e0199080. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199080>
39. Tey SL, Salleh NB, Henry J, Forde CG. Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose-sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. *Int J Obes.* 2017;41(3):450-457. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.225>
40. Rice T, Zannini E, K. Arendt E, Coffey A. A review of polyols — biotechnological production, food applications, regulation, labeling and health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(12):2034-2051. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1625859>
41. Mahalak KK, Firman J, Tomasula PM, et al. Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and Cebus apella Gut Microbiome. *J Agric Food Chem.* 2020;68(46):13093-13101. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06181>
42. Jiang L, Xie M, Chen G, Qiao J, Zhang H, Zeng X. Phenolics and Carbohydrates in Buckwheat Honey Regulate the Human Intestinal Microbiota. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2020;2020:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6432942>
43. Nath A, Haktanirlar G, Varga Á, et al. Biological Activities of Lactose-Derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal System. *Medicina (B Aires).* 2018;54(2):18. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina54020018>
44. Maekawa M, Maekawa M, Ushida K, et al. Butyrate and propionate production from D-mannitol in the large intestine of pig and rat. *Microb Ecol Health Dis.* 2005;17(3):169-176. doi: <https://doi.org/10.1080/08910600500430730>
45. Beards E, Tuohy K, Gibson G. A human volunteer study to assess the impact of confectionery sweeteners on the gut microbiota composition. *Br J Nutr.* 2010;104(5):701-708. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114510001078>
46. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr.* 2019;10:S31-S48. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy037>
47. Debras C, Chazelas E, Sellem L, et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ.* September 2022:e071204. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071204>
48. WHO. *Health Effects of the Use of Non-Sugar Sweeteners: A Systematic Review and Meta-Analysis;* 2022

49. Chappell GA, Heintz MM, Borghoff SJ, Doepker CL, Wikoff DS. Lack of potential carcinogenicity for steviol glycosides - Systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of evidence. *Food Chem Toxicol.* 2021;150:112045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112045>
50. Tepler A, Hoffman G, Jindal S, Narula N, Shah SC. Intake of artificial sweeteners among adults is associated with reduced odds of gastrointestinal luminal cancers: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Nutr Res.* 2021;93:87-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.07.007>
51. Iatridis N, Kougioumtzi A, Vlataki K, Papadaki S, Magklara A. Anti-Cancer Properties of Stevia rebaudiana; More than a Sweetener. *Molecules.* 2022;27(4):1362. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27041362>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Силина Наталья Валерьевна [Natalia V. Silina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6170-6603>; e-mail: similnatav@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: Ershova.Ekaterina@endocrincentr.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>;
eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Силина Н.В., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А. Влияние сахарозаменителей на углеводный обмен, метаболические показатели и кишечную микробиоту // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13020>

TO CITE THIS ARTICLE:

Silina NV, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA. The effect of sweeteners on carbohydrate metabolism, metabolic parameters and intestinal microbiota. *Obesity and metabolism.* 2024;21(1):58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13020>

ОЖИРЕНИЕ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА



© К.В. Антонова^{1*}, М.М. Танашян¹, А.А. Раскуражев¹, Н.Е. Спрышков¹, А.А. Панина¹, О.В. Лагода¹, А.С. Аметов², Е.А. Трошина³

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В статье обсуждаются чрезвычайно актуальные в связи с пандемическим распространением ожирения аспекты взаимосвязи неврологических заболеваний и метаболических нарушений. Подробно рассмотрен патогенез поражения нервной системы (НС). Показано влияние основных обменных факторов на развитие цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в т.ч. невровоспаления, изменение гемостаза и др. Освещена проблема развития когнитивной дисфункции на фоне ожирения за счет формирования атрофических процессов в структурах мозга. Описаны современные возможности оценки и модулирования пищевого поведения за счет стимуляции головного мозга с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС).

Представлена проблема церебromетаболического здоровья как единство метаболических и церебральных изменений. Механизмы взаимодействия двух важнейших систем организма позволяют рассматривать возникающие в них изменения в качестве целостной нейроэндокринной альтерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цереброваскулярные заболевания; нервная система; ожирение; стимуляция головного мозга.

OBESITY AND THE NERVOUS SYSTEM

© Kseniya V. Antonova^{1*}, Marine M. Tanashyan¹, Anton A. Raskurazhev¹, Nikita E. Spryshkov¹, Anastasiya A. Panina¹, Olga V. Lagoda¹, Alexander S. Ametov², Ekaterina A. Troshina³

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The article discusses certain aspects of the relationship between neurological diseases and metabolic disorders that are extremely relevant in connection with the pandemic spread of obesity. The pathogenesis of damage to the nervous system (NS) is considered in detail. The influence of the main metabolic factors on the development of cerebrovascular diseases (CVD), incl. neuroinflammation, changes in hemostasis, etc. is demonstrated. The problem of the development of cognitive dysfunction against the background of obesity due to the formation of atrophic processes in brain structures is highlighted. Modern possibilities of evaluation and modulation of eating behavior due to brain stimulation using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and navigational rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) are described.

The problem of cerebrometabolic health is presented as a continuum of metabolic and cerebral disturbances. The mechanisms of interaction between the two most important systems of the body allow us to consider the changes that occur in them as an integral neuroendocrine alteration.

KEYWORDS: cerebrovascular disorders; nervous system; metabolic disorder; brain stimulation.

Нервная система (НС) и метаболизм неразрывно связаны. Регуляция гомеостаза осуществляется структурами головного мозга. В свою очередь жировая ткань и сигнальные пути, связанные с поступлением и аккумуляцией энергетических субстратов, оказывают воздействие на НС, а механизмы метаболических нарушений и неврологических расстройств тесно переплетены.

Пандемическое распространение ожирения неуклонно и стремительно увеличивается [1], бросая вызов нашему представлению о нормальном функционировании человеческого организма и создавая серьезную проблему для общественного здравоохранения. Распространенность ожирения утроилась с 1975 г. В настоящее время 30% на-

селения мира имеют ожирение или избыточную массу тела [1]. Из числа лиц трудоспособного населения нашей страны около 40 млн человек больны ожирением [2]. Распространенность ожирения в России отражает общемировые тенденции. Так, среди мужчин этот показатель возрос с 10,8 в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., среди женщин — с 26,4 до 31,8% соответственно [3]. Поданным скрининга популяции трудоспособного возраста 40–59 лет, ожирение отмечено у трети обследованных лиц, а в сумме с избыточным весом составляет 67% наблюдений [4].

Из-за множества прямых и косвенных последствий ожирения, вызывающих дисфункцию многих тканей и органов, результирующие изменения весьма

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



разнообразны [2]. Большую медико-социальную значимость имеет развитие и прогрессирование широкого спектра неврологических расстройств, возникающих в исходе патологических процессов, связанных с ожирением [1, 3, 4]. В совокупности эти нарушения требуют оценки сложной взаимосвязи между ожирением и нарушениями со стороны ЦНС, включая головной мозг.

В этой связи целью настоящего обзора стало обобщение представлений о взаимосвязи ЦНС и метаболических нарушений, прямых и опосредованных механизмах влияния ожирения на развитие и прогрессирование цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и ряда других неврологических расстройств.

РАЗДЕЛ 1

Ожирение представляет собой каскад процессов, запускаемых нарушением ряда сигналов в условиях избыточной энергетической ценности поступающей пищи. Нарушение функции кортиколимбической системы награды, обеспечивающей получение удовольствия от пищи, богатой жирами и углеводами, играет важнейшую роль в эпидемии ожирения. Известно, что гипоталамус интегрирует сигналы, отражающие долгосрочные запасы и краткосрочные поступления энергетических субстратов, что приводит к изменению контроля питания, физической активности и основного расхода энергии. Однако все больше данных указывают на многофакторные социальные, нейро-поведенческие и метаболические детерминанты потребления пищи, влияющие на риск ожирения. Вознаграждающая пища через подкрепляющий эффект стимулирует не только метаболические, но и стрессовые гормоны, которые, в свою очередь, захватывают эмоциональные (лимбические) и мотивационные (стриатальные) пути мозга, способствуя чрезмерному потреблению пищи. Кроме того, обсуждается влияние высоких уровней стресса, а также изменения чувствительности к инсулину на процессы самоконтроля в префронтальной коре головного мозга, которые регулируют эмоциональные, мотивационные и висцеральные гомеостатические механизмы потребления пищи и риск ожирения [5].

Ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза играет гипоталамус, который регулирует потребление пищи и расход энергии, воспринимая циркулирующие питательные вещества и гормоны через срединное возвышение. Этот эффект более значим в нейронах, вырабатывающих проопиомеланокортин (ПОМК) [6]. В частности, ПОМК является общим предшественником многих нейропептидов, включая α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), β -эндорфин и адренотропный гормон (АКТГ). Нейропептид α -МСГ, полученный из ПОМК, связывается с рецептором меланокортина-4 в головном мозге, что приводит к уменьшению потребления пищи и увеличению расхода энергии (через симпатическую ЦНС) после интеграции центральных нейронных и периферических сигналов. Возбудимость нейронов ПОМК регулируется в ответ на изменения уровней метаболических маркеров, в частности, глюкозы [7]. Нейроны ПОМК получают как центральные сигналы, такие как α -МСГ, β -эндорфин и АКТГ, так и периферические сигналы: лептин, инсулин, адипонектин, глюкагоноподобный пептид-1 и глюкагоноподобный пептид-2, влияющие на метаболизм глюкозы

через соответствующие рецепторы и родственные сигнальные пути. Нарушения в этих процессах могут привести к ожирению [8].

Инсулин выполняет две важные функции в гипоталамусе: подавление приема пищи и улучшение метаболизма глюкозы. Киназы I κ B и JNK (англ. c-Jun N-terminal kinase) являются основными участниками пути воспаления, который активируется насыщенными жирными кислотами, индуцирующими резистентность гипоталамуса к инсулину. Тирозинфосфатазы, активирующиеся при хроническом переизбытке, дефосфорилируют рецептор инсулина и его белки-субстраты, вызывая гипоталамическую инсулинорезистентность. Длительная гиперинсулинемия при избыточном питании активирует киназный путь mTOR/S6 (Мишень рапамицина млекопитающих/киназа S6), тем самым усиливая фосфорилирование серина субстрата инсулинового рецептора-1, способствуя резистентности гипоталамуса к инсулину [9].

Продуцируемый белой жировой тканью лептин передает информацию о запасе энергии от жировой ткани к мозгу, в частности, к гипоталамусу. При ожирении повышение уровня лептина сопровождается нарушением его сигналинга (т.е. лептино-резистентность) и транспорта через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [10, 11, 12]. Ранние модели предполагали, что лептин регулирует энергетический баланс путем прямого воздействия на нейроны ПОМК. Однако эта точка зрения резко изменилась с появлением доказательств того, что нейроны ПОМК очень гетерогенны. Современные исследования показали, что нейроны ПОМК являются прямыми мишенями лептина для контроля метаболизма глюкозы, но не потребления пищи. С эволюционной точки зрения ожирение не является остро опасным состоянием, в отличие от голодания, поэтому нехватка лептина является более критической, чем избыток [13, 14]. Однако это не умаляет важности ПОМК, который играет ключевую роль в контроле энергетического баланса. В свою очередь, анорексигенные эффекты лептина опосредованы другими чувствительными к лептину, не-ПОМК популяциями нейронов, связанными с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты; также анорексигенные эффекты лептина могут опосредоваться ПОМК-нейронами косвенно [15]. Таким образом, результаты исследований предполагают участие различных популяций нейронов, опосредующих специфические эффекты лептина [14, 16].

Ожирение в значительной степени связано с дисбалансом симпатического и парасимпатического отделов ЦНС. В аркуатном ядре гипоталамуса орексигенные нейроны, содержащие агути-родственный пептид и нейропептид Y (НПУ), воспринимают через полупроницаемый гематоэнцефалический барьер периферические сигналы нехватки энергии, такие как снижение уровня глюкозы или повышение уровня грелина [17]. НПУ является важным модулятором питания и расхода энергии; регулируется серией периферических нервных и гуморальных сигналов, реагирующих на восприятие питательных веществ; его роль в энергетическом балансе тесно связана с энергетическим статусом – функцией митохондрий. Воздействуя на симпатическую нервную систему, НПУ модулирует термогенез и липолиз. Нарушение регуляции системы НПУ, происходящее при ожирении, способствует митохондриальной дисфункции и оксидантному стрессу [18].

Ожирение в целом ассоциировано с воспалением. Последнее при ожирении может обнаруживаться в гипоталамусе раньше, чем в жировой ткани или периферической крови. Срединное возвышение не защищено гематоэнцефалическим барьером, что способствует его уязвимости к свободным жирным кислотам и воспалительным адипокинам (например, лептин, резистин, хемерин). Ранние маркеры системного воспаления, связанного с ожирением (в частности, фактор некроза опухолей — α [ФНО- α]), и признаки активации микроглии обнаруживаются в аркуатном ядре гипоталамуса. Микроглия экспрессирует толл-подобные рецепторы (TLR), которые распознают длинноцепочечные жирные кислоты. Активация этих рецепторов способствует продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к распространению воспаления и стимулированию процесса глиоза в гипоталамусе [11]. Гипоталамическое нейровоспаление, промотирующее глиоз и нейрональную смерть [19], может быть основано в т.ч. на эффектах лептина и инсулина, а также факторов, которые могут действовать через систему ПОМК: SMAD7 (Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic 7), факторы, индуцируемые гипоксией (Hypoxia-Inducible Factors, HIF), сиртуин 6 и коактиватор стероидных рецепторов-2 [8].

Глиоз развивается в качестве физиологической адаптивной и защитной реакции на повреждения, вы-

званные нейровоспалением. Глиоз — это неспецифическое реактивное изменение глиальных клеток в ответ на любое повреждение ЦНС, и этот ответ включает пролиферацию нескольких различных типов глиальных клеток. Он возникает при ожирении и в основном происходит в гипоталамусе, вызывая потерю нейронов в медиобазальном гипоталамусе, который широко связан с весом и энергетическим гомеостазом. В этих структурах мозга расположены нейроны, отвечающие за энергетический баланс, продуцирующие ПОМК, агуты белок и НпУ [20].

Исследования — как гистопатологические (посмертные), так и проведенные *in vivo* нейровизуализационные — с измерением маркеров микроструктуры ткани, подтверждают присутствие воспаления и глиоза гипоталамуса у лиц с ожирением (рис. 1) [21].

Интегративность ядер мозга, регулирующих аппетит и чувство насыщения, изменяется не только под воздействием нейровоспаления, но и в ассоциации с такими актами высшей нервной деятельности, как память и познание [22]. В свою очередь гипоталамическое нейровоспаление модулирует контроль над чувством сытости, тем самым еще больше увеличивая риск развития ожирения [5].

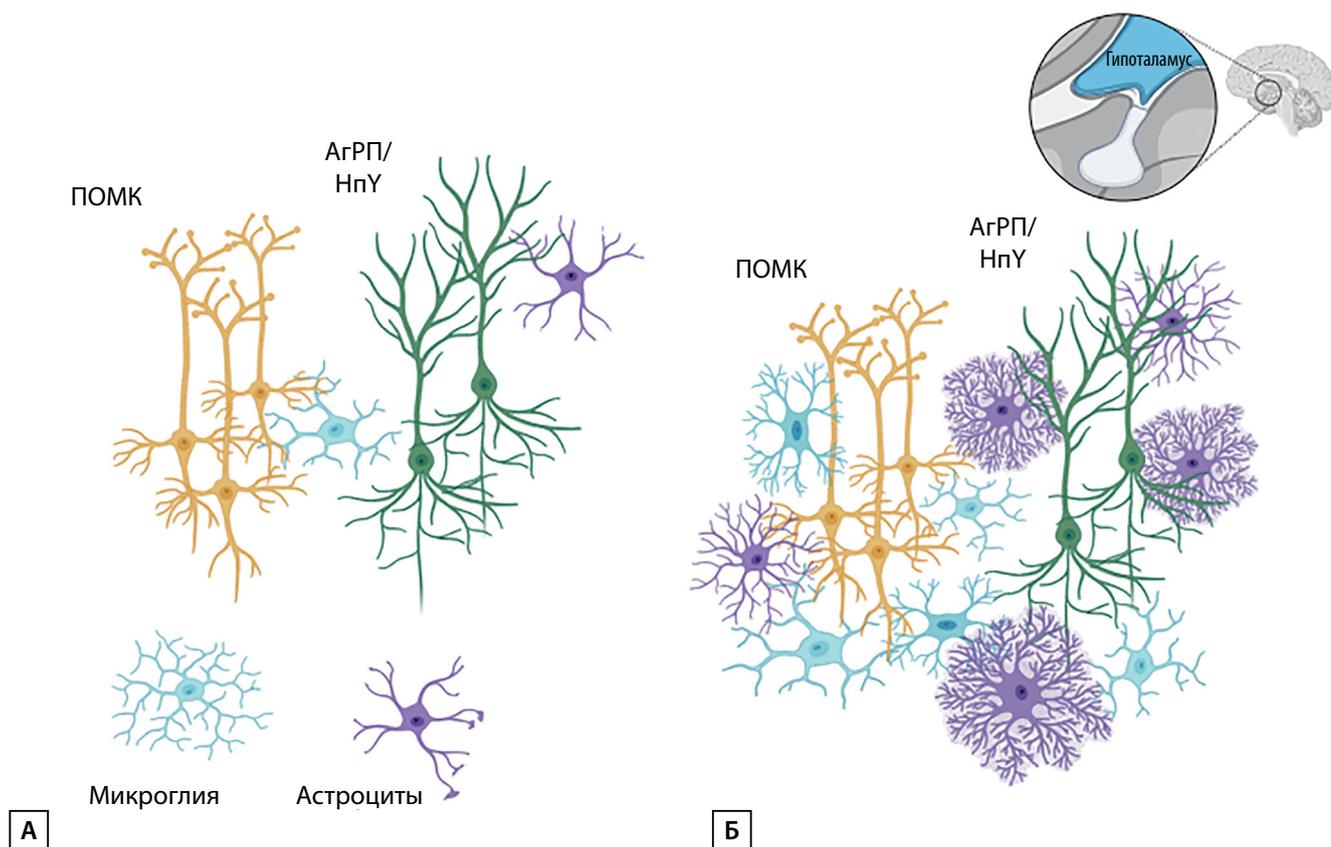


Рисунок 1. Модель гипоталамического глиоза у человека (создано на основании статьи Sewaybricker LE, Huang A, Chandrasekaran S, Melhorn SJ, Schur EA. The Significance of Hypothalamic Inflammation and Gliosis for the Pathogenesis of Obesity in Humans [21]).

А — нейроны гипоталамуса в норме взаимодействуют с популяцией микроглии и астроцитов; Б — пролиферация популяции гипоталамической микроглии и астроцитов в условиях ожирения.

Figure 1. Model of hypothalamic gliosis in humans (based on the article Sewaybricker LE, Huang A, Chandrasekaran S, Melhorn SJ, Schur EA. The Significance of Hypothalamic Inflammation and Gliosis for the Pathogenesis of Obesity in Humans [21]).

А — hypothalamic neurons normally interact with the population of microglia and astrocytes; Б — proliferation of the population of hypothalamic microglia and astrocytes in case of obesity.

Итак, развитие инсулино- и лептинорезистентности наряду с глияльной активацией и последующим высвобождением провоспалительных медиаторов изменяет активность орексигенных (агути-родственный пептид и НПУ) и анорексигенных (ПОМК) нейронов, нейронов гипоталамуса. Изменения гипоталамической регуляции гомеостаза, включающие в том числе и усиление продукции НПУ, являющегося не только мощным стимулятором аппетита, но и активатором симпатической НС, приводит к дальнейшему увеличению потребления пищи при снижении возможности утилизации источников энергии. Эти процессы результируют прогрессивным течением ожирения и способствуют развитию хронического системного воспаления и изменениям НС.

РАЗДЕЛ 2. ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

При ожирении отмечаются изменения как центральной (ЦНС), так и периферической НС. В первую очередь это ЦВЗ и нейродегенеративные процессы и связанные с ними когнитивные нарушения (КН). В основе процессов повреждения НС лежат несколько механизмов. К прямым механизмам можно отнести липотоксичность, индуцированную повышенным уровнем свободных жирных кислот, которая приводит к неврологической дисфункции и нейродегенерации. Кроме прямых механизмов, на неврологический дефицит могут влиять и другие компоненты. Так, существует тесная связь между инсулинорезистентностью и снижением когнитивных функций [11]. Важнейшим фактором поражения ЦНС может стать сосудистое повреждение при ожирении.

Влияние нейровоспаления на центральную и периферическую нервную систему

Нейровоспаление, ассоциированное с ожирением, представляет собой хроническое асептическое воспаление ЦНС, которое характеризуется системными характеристиками, связанными с повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β) и интерлейкин-18 (ИЛ-18), а также наличием активации микроглии и реактивного астроглиоза, а также изменением регуляции образования инфламмосомы NLRP3 [19].

При длительно текущем нейровоспалении нарушаются существующие защитные барьеры, что приводит к развитию нейродегенеративных расстройств. Так, в норме ГЭБ препятствует попаданию в головной мозг воспалительных клеток крови, но при длительно текущем воспалении проницаемость ГЭБ повышается, нейтрофилы и моноциты достигают тканей мозга, способствуя усилению инфламматорных процессов.

Избыточный адипогенез часто сопровождается вялотекущим воспалением и иммунным ответом, секрецией адипокинов и высвобождением жирных кислот, которые могут поддерживать активацию иммунных клеток [23]. Повышенный уровень свободных жирных кислот (СЖК) при ожирении приводит к снижению нейротрофической поддержки и усилению нейродегенерации периферических нервов. Длинноцепочечные жирные кислоты и медиаторы воспаления напрямую повреждают нейроны корешковых ганглиев, окончания кожных нервных воло-

кон и гематоневрального барьера. По мере его повреждения аксоны и шванновские клетки становятся более уязвимы, что промотирует воспаление. В совокупности все эти изменения приводят к трансформации функции и структуры нерва, способствуя развитию полинейропатии [11]. С другой стороны, продемонстрирована связь дисрегуляции адипогенеза с патогенезом периферической нейропатии, которая может быть опосредована иммунной инфильтрацией [24, 25]. Снижение веса с помощью бариатрической хирургии приводит к уменьшению проявлений нейропатии и регенерации тонких нервных волокон, по данным конфокальной микроскопии роговицы у людей с ожирением как в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, так и без него [25].

Ожирение ассоциировано с дислипидемией, которая в свою очередь пагубно воздействует на нервные волокна, что ведет к соматической и вегетативной нейропатии за счет митохондриальной дисфункции [26]. Поскольку нейроны зависят от снабжения энергией и особенно восприимчивы к митохондриальным нарушениям, условия, препятствующие нормальной динамике и функции митохондрий, могут привести к дисфункции аксонов, повреждению и гибели сенсорных нейронов. Повышенный уровень насыщенных жирных кислот (НЖК), связанный с дислипидемией, в чувствительных нейронах нарушает функцию митохондрий, вызывая их деполяризацию, нарушая биоэнергетику и ухудшая аксональный транспорт. Это приводит к снижению содержания АТФ-нейронов и апоптозу [26].

Итак, при ожирении развитие и прогрессирование поражений центральной и периферической НС связано с нейровоспалением и нейродегенерацией, которые ассоциированы с избыточным адипогенезом, дислипидемией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического и гематоневрального барьеров.

Ожирение как фактор риска цереброваскулярных заболеваний

Сосудистые заболевания головного мозга представляют важнейшую медико-социальную проблему вследствие высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения. Заболеваемость составляет 864,9 на 100 тысяч человек [27]. Ожирение тесно ассоциировано с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). Распространенность ожирения у пациентов с ЦВЗ составляет от 18 до 50% [27, 28].

Абсолютное число случаев инсульта в мире увеличилось на 70,0% (67,0–73,0) с 1990 по 2019 гг., смертность от инсульта увеличилась на 43,0% (31,0–55,0), а годы жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life-years (DALY) вследствие инсульта увеличились на 32,0%. С 1990 по 2019 гг. уровень показателя DALY, связанный с инсультом из-за факторов риска, увеличился с 91,5 млн (85,8–98,3) до 125 млн (115–134). Самым быстрорастущим фактором риска инсульта в период с 1990 по 2019 гг. был высокий индекс массы тела, вклад которого возрос с 15,4 (8,2–24,2) до 24,3% (15,7–33,2) (увеличение составило 57,8%) [29]. На метаболические факторы (высокое систолическое АД, индекс массы тела (ИМТ), гликемия, холестерин и низкая СКФ) приходится 72% DALY инсульта [30].

При увеличении ИМТ на 1 кг/м² увеличивается риск ишемического инсульта в среднем на 5%. Во всех возрастных категориях повышение ИМТ ассоциировано

с увеличением риска инсульта, но в наибольшей степени — у молодых пациентов. Однако традиционный подход к ожирению, как фактору риска инсульта пересматривается. Результаты исследования менделевской рандомизации продемонстрировали причинное влияние ожирения на все кардиоваскулярные показатели, кроме инсульта [31], что ставит вопрос дифференцированного подхода к фенотипам ожирения при рассмотрении риска сосудистого повреждения головного мозга. Показатели центрального ожирения (окружность талии, соотношение талии и бедер, соотношение талии и роста) являются лучшими предикторами ЦВЗ. Пагубные последствия абдоминального ожирения связаны с дисфункцией висцеральной жировой ткани, которая, в свою очередь, коррелирует с традиционными факторами риска сосудистых заболеваний - инсулинорезистентность, системное воспаление, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) [28]. Так, абдоминальное ожирение повышает риск ЦВЗ частично независимо от АД и полностью независимо от гликемии. Ключевую роль метаболических факторов в генезе ЦВЗ подтвердили результаты опубликованного в 2021 г. большого норвежского исследования (включавшего более 35 тыс. человек), по результатам которого ожирение само по себе не являлось независимым фактором риска инсульта, что также изменяет наши представления о сосудистых факторах риска. Показано, что риск в большей степени определяется не фактом повышения массы тела, а ассоциирован с метаболическим «нездоровьем». Последнее определяется по наличию увеличения окружности талии и двух из следующих факторов: АГ, дислипидемия, снижение ЛПВП, повышение ТГ и ЛПНП, СД (де факто — абдоминальным ожирением, проатерогенным сдвигом липидограммы, гипергликемией и наличием инсулинорезистентности) [32].

Все больший интерес в ангионеврологии привлекает так называемый «парадокс ожирения». Отмечено, что у пациентов с ожирением, которые пережили первый инсульт, наблюдаются более благоприятное течение ЦВЗ и меньшие показатели долгосрочной смертности после инсульта. При рассмотрении факторов, повлиявших на такой, на первый взгляд противоречивый результат, оказалось, что хороший исход у больных инсультом и ожирением был ассоциирован с более молодым возрастом (менее 55 лет). У этих больных отмечался лучший профиль факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия) по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [28, 33]. Таким образом, проблема «парадокса ожирения» при ЦВЗ требует дальнейшего изучения.

Одновременный эпидемический рост заболеваемости СД и ожирением неизбежно негативно влияет на результат усилий мирового сообщества по предотвращению бремени инсульта и СД. Инсулинорезистентность, глюкозо- и липотоксичность создают условия не только для развития атеротромбоза, повышают риск инсульта, но и ухудшают прогноз ЦВЗ, в том числе за счет инициации и нарастания КН [34].

Помимо этого, важными факторами риска ЦВЗ, напрямую связанными с ожирением, являются АГ, фибрилляция предсердий и обструктивное апноэ сна, которые распространены у лиц с избыточной массой тела [28]. Повышение систолического артериального давления на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает риск ишемического инсульта на 30%.

Кардиометаболическим нарушениям способствует связанное с ожирением воспаление. Адипокины могут оказывать прямое или опосредованное влияние на ИС [10, 11].

Дисфункция жировой ткани приводит к развитию хронического слабовыраженного воспаления, которое является важнейшим пусковым фактором других метаболических и воспалительных нарушений. У людей с ожирением отмечаются иммунные реакции в жировой ткани, включая увеличение популяций иммунных клеток и качественные изменения в функции этих клеток [35]. Воспаление жировой ткани характеризуется повышенной экспрессией субстанций, обладающих провоспалительными свойствами (С-реактивный белок, интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-1b, ФНО-а, лептин). Кроме того, в условиях инсулинорезистентности нарушается клиренс циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Избыток системных СЖК и пищевых липидов попадает внутрь клеток нежировых органов и откладывается в виде эктопического жира, вызывая липотоксичность [36]. Глюкозо- и липотоксичность играют немаловажную роль в развитии ЦВЗ [37].

Важную роль играет адипонектин, который в норме оказывает инсулиносенсибилизирующее и противовоспалительное действие. В отличие от большинства адипокинов, уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален ожирению и резистентности к инсулину. Еще одним адипокином является резистин, который преимущественно секретируется макрофагами. Повышение его уровня связано с развитием инсулинорезистентности и СД, а также с дисфункцией эндотелия, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, образованием пенных клеток и воспалением артерий, что в свою очередь способствует генезу атеросклероза. Так, ангиотензиноген, продуцируемый жировой тканью, является предшественником ангиотензина и способствует развитию АГ, важнейшего фактора риска нарушений мозгового кровообращения.

Накопление висцерального жира сопровождается гормональными, воспалительными и эндотелиальными альтерациями (в том числе повышение уровня СЖК, ангиотензина 2, фактора некроза опухолей альфа, ингибитора активатора плазминогена, фактора роста эндотелия сосудов). Активация этих механизмов увеличивает инсулинорезистентность, стимулирует симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензиновую систему. Также эти механизмы вызывают нарушения баро- и хеморефлекса кардиоваскулярного контроля, эндотелиальную дисфункцию и задержку натрия, что в совокупности детерминирует повышение АД и увеличивает риск сосудистых событий: ишемического и геморрагического инсульта. Отражением этого механизма является тот факт, что распространенность АГ почти в 3 раза выше при ожирении, чем у людей с нормальной массой тела [38, 39].

Кроме того, ожирение является независимым фактором риска фибрилляции предсердий: увеличение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск выявления ФП на 20–30% [38]. Такие факторы, как дизавтономия, механизмы развития которой при ожирении рассмотрены выше, изменение метаболического профиля с развитием инсулинорезистентности, воспаления и традиционные факторы кардиоваскулярного риска способствуют развитию целого

спектра кардиальной патологии, ассоциированной с ЦВЗ. Необходимо учитывать неблагоприятные механические эффекты увеличения массы жировой ткани и ее эктопии (*апноэ сна*). Синдром нарушения дыхания во сне является фактором риска ССЗ, в частности острых нарушений мозгового кровообращения, а также ассоциирован с повышением смертности, обусловленной инсультом [38].

Ожирение и гемостаз при цереброваскулярных заболеваниях

Большое число факторов риска ЦВЗ реализуются неблагоприятным профилем риска ишемического инсульта посредством изменений системы гемостаза – одного из важнейших факторов, играющих роль при всех патогенетических подтипах сосудистой патологии мозга. Активация тромбоцитов и коагуляции являются ключевым процессом, наряду с эндотелиальной дисфункцией, которые ведут к развитию тромботического церебрального события [40].

Метаболическая патология (в первую очередь нарушения углеводного обмена), согласно проведенным нами исследованиям, значимо ассоциирована с изменением гемостазиологических и гемореологических свойств при ЦВЗ. Так, при острых нарушениях мозгового кровообращения отмечена статистически значимая зависимость уровня фибриногена ($r=0,29$), индекса фибринолиза ($r=-0,30$) и D-димера от значений HbA_{1c} ($r=0,36$) [34]. При хронических формах ЦВЗ такой маркер, как конечные продукты гликирования, также был негативно ассоциирован с показателями гемореологии и гемостаза.

Большой пул исследований, посвященный проблеме сосудистой патологии мозга на фоне такой коморбидной ассоциации, как метаболический синдром, продемонстрировал однонаправленные изменения гемореологических и гемостазиологических показателей в сторону гиперкоагуляции и прогрессирования протромбогенного потенциала, причем степень этих изменений усугубляется по мере увеличения компонентов метаболического синдрома [41]. Так, было показано, что у пациентов как с острыми, так и с хроническими ЦВЗ, на фоне метаболического синдрома повышается агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ.

Многочисленные исследования подтверждают, что ожирение повышает риск развития тромботических осложнений, включая острый инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз вен [42]. В норме периваскулярная жировая ткань накапливается вокруг сосудов и обеспечивает структурную поддержку сосудов, а также влияет на гемостаз, высвобождая многочисленные адипокины. Непропорциональное увеличение массы периваскулярной жировой ткани при ожирении увеличивает высвобождение воспалительных адипокинов при одновременном снижении адипонектина, вызывая воспаление и дисфункции сосудов [39]. При ожирении жировая ткань индуцирует поляризацию макрофагов M2 в сторону провоспалительного фенотипа M1 и переключает клетки Т-хелперы Th2 на типы Th1 и Th17, тем самым вызывая системный воспалительный ответ, нарушение эндотелиальной функции. Макрофаги жировой ткани M1 также секретуют тканевый фактор, который в сочетании с усиленным синтезом факторов VII и VIII увеличивает риск коагуляции. С другой стороны, тучная жировая ткань высвобож-

дает более низкие уровни адипонектина, способствуя повышению восприимчивости тромбоцитов к агрегации, а также сверхсекретирует PAI-1, ограничивая фибринолиз. Все вместе эти состояния способствуют протромботическому состоянию при ожирении. У пациентов с ЦВЗ состояние гемореологии и изменения системы гемостаза находятся во взаимосвязи с увеличением площади висцерального жира [43].

Ожирение и когнитивные функции

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ожирение предрасполагает к развитию КН, которые характеризуются дефицитом одной или нескольких из шести когнитивных областей: речи, памяти, внимания, социального/эмоционального, исполнительного и зрительно-пространственного функционирования. Несколько факторов, включая старение, генетику, сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, оказывают влияние на риск развития деменции. По причине старения населения и того факта, что деменция в первую очередь поражает людей >60 лет, в мире ожидается увеличение случаев деменции с 57 миллионов в 2019 г. до >150 миллионов в 2050-м [44]. Одним из наиболее быстро растущих факторов риска развития деменции считается ожирение.

Ожирение способствует КН за счет метаболических, гормональных и сосудистых механизмов. У пациентов с ожирением в белом и сером веществе головного мозга отмечается ряд изменений: уменьшение серого вещества в гиппокампе, префронтальной коре и других подкорковых областях. Эти различия были приписаны исключительно ожирению, поскольку было показано, что они все еще присутствуют даже после контроля состояний, связанных с ожирением, включая СД [45, 46, 47]. Атрофия гиппокампа в данном случае имеет особое значение, поскольку связана с болезнью Альцгеймера.

Ожирение связано с ухудшением когнитивных функций и у пациентов среднего возраста — повышается риск легких когнитивных нарушений; ухудшается кратковременная память и исполнительные функции. Также отмечается связь ожирения, особенно висцерального, с депрессией, тревогой и нарушениями сна [48].

Ожирение неоднородно влияет на риск развития деменции на разных этапах жизни (например, в среднем и позднем зрелом возрасте) [49]. По данным некоторых исследований, ожирение в возрасте 50 лет является фактором риска развития деменции, но в возрасте 60 и 70 лет такой связи не отмечалось. Такие результаты могут объясняться тем, что вес начинает снижаться за несколько лет до начала клинических проявлений деменции. Отношения рисков при увеличении ИМТ на 5 кг/м² для деменции составили 0,71 (95% доверительный интервал = 0,66–0,77), 0,94 (0,89–0,99) и 1,16 (1,05–1,27), когда ИМТ оценивался за 10 лет, 10–20 лет и >20 лет до постановки диагноза деменция, соответственно [50].

Воспаление и окислительный стресс, ассоциированные с ожирением, могут нарушить локальную доставку кислорода и питательных веществ из сосудистого русла к активным нейронам, что может привести к нейрональной дисфункции. Изменения нейроваскулярной единицы относят к механизмам развития КН [51].

На прогрессирование деменции могут влиять не только внутренние факторы головного мозга, но и ось кишечник-мозг, которая описывает взаимодействие между кишечной микробиотой, кишечной нервной системой и ЦНС. Кишечник и мозг имеют динамическую взаимосвязь в развитии КН через нервные, эндокринные, метаболические и иммунные пути при дисбиозе. Бактериальные эндотоксины и провоспалительные факторы могут посылать сенсорную информацию через вагальные афферентные волокна в ЦНС, что влияет на поведение и ухудшает когнитивные функции [51]. Окислительный стресс, вызванный нарушением структуры кишечной микробиоты, является одним из ключевых механизмов, способствующих нейровоспалению [52]. Определение точного вклада кишечного микробиома в КН является сложной задачей и требует дальнейшего изучения, поскольку дисбиоз также влияет на метаболические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и нейроиммунные заболевания [53].

Согласно проведенным нами ранее исследованиям, у больных с ЦВЗ чаще отмечались умеренные и выраженные когнитивные нарушения. Была отмечена обратная взаимосвязь между ИМТ, окружностью талии и результатами нейропсихологического тестирования. Описан паттерн ЦВЗ при ожирении в сочетании СД, который проявляется нейрокогнитивной дисфункцией по результатам нейропсихологического тестирования, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований [34].

Вышесказанное позволяет выделить в качестве отдельной формы междисциплинарной коморбидности термин «цереброметаболическое нездоровье», который, на наш взгляд, может стать следующей ступенью к созданию более целостной картины многообразия метаболических процессов, ассоциированных с цереброваскулярными (и не только) заболеваниями. К очевидным достоинствам подобного подхода следует отнести: повышение интереса неврологов и эндокринологов к проблеме (или мультидисциплинарности); персонализацию диагностики и терапии данной когорты больных; повышение научной (как фундаментальной, так и клинической) составляющей.

Обобщение механизмов неврологических нарушений во взаимосвязи с метаболическими расстройствами («цереброметаболическое нездоровье») представлено на рисунке 2.

Хроническое слабовыраженное воспаление в долгосрочной перспективе может привести к нейродегенеративным заболеваниям. Нейровоспаление или глиоз у пациентов с ожирением связаны с действием адипокинов, высоким уровнем липидов и глюкозы, которые увеличивают выработку свободных радикалов. Церебральный глиоз — фактор риска развития нейродегенеративных заболеваний [20]. Микроглиоз, вызванный диетой, был подтвержден в клинических и лабораторных исследованиях нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, и обеспечивает возможную связь между ожирением/СД 2 типа и ускоренным снижением когнитив-

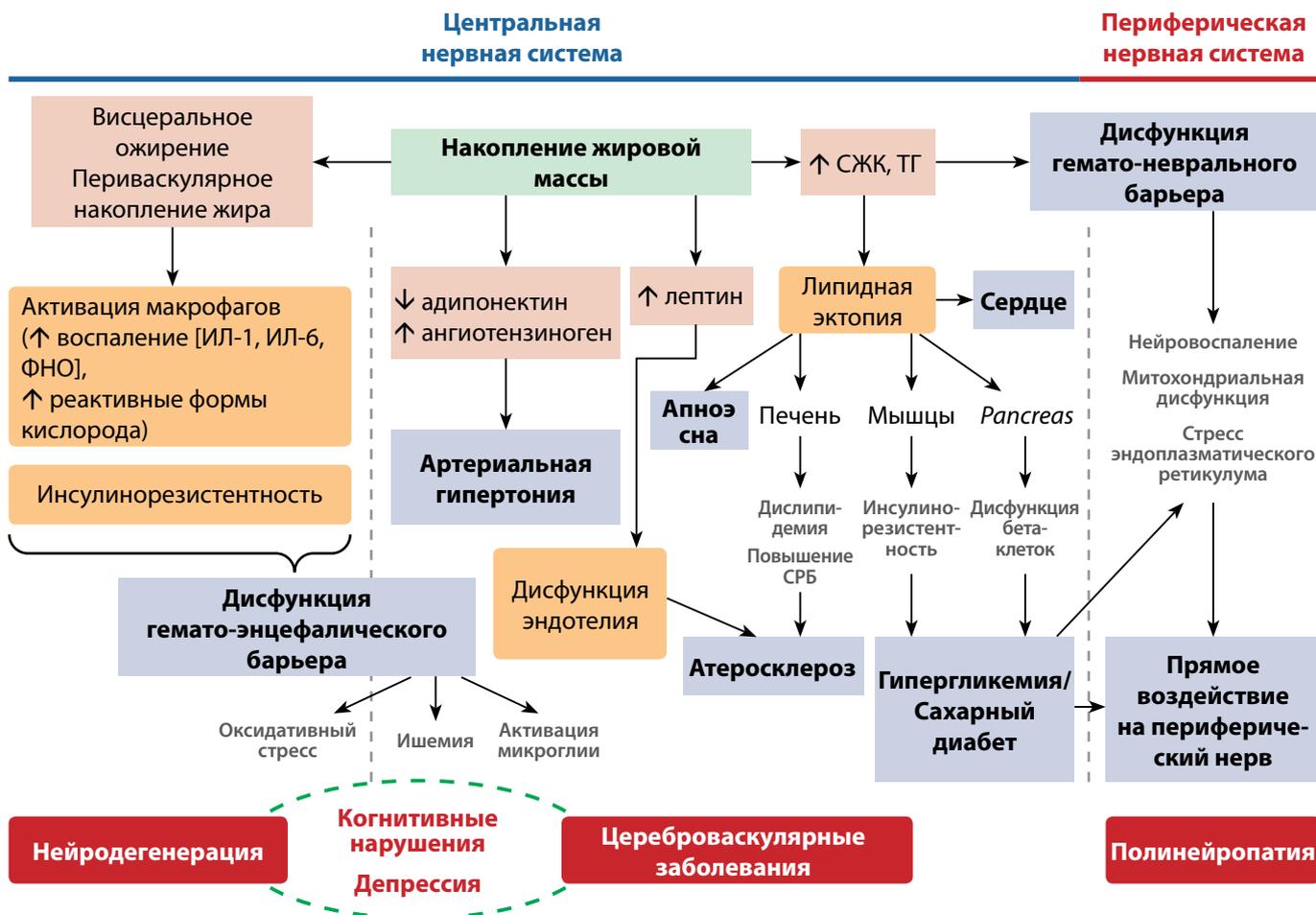


Рисунок 2. Патогенез неврологических заболеваний при ожирении.

Figure 2. Pathogenesis of neurological diseases in obesity.

ных способностей [54]. Люди с ожирением подвержены большому риску развития возрастного когнитивного снижения, сосудистой деменции, легкого КН, болезни Альцгеймера, а также болезни Паркинсона и Гентингтона [55].

Эпилепсия — распространенное заболевание, также связано с ожирением во всех возрастных группах. Риск лекарственно-резистентной эпилепсии также выше среди больных с ожирением [56], что требует дополнительного изучения.

Расеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное заболевание ЦНС, поражающее молодое трудоспособное население, связанное с факторами окружающей среды и образа жизни. Избыточный вес и ожирение играют важную роль в развитии РС. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что распространенность РС увеличивается во всем мире аналогично тенденциям для ожирения. Повышенный ИМТ в возрасте 15 лет и ожирение в возрасте 20 лет увеличивают риск развития РС (ОР=2,16, P=0,01 и ОР=3,9, P=0,01) [57]. У больных РС ожирение в подростковом возрасте было связано с более высоким уровнем инвалидности, что сопровождалось повышенными нейровоспалением и атрофией серого вещества [57].

Новые методы диагностики

Понимание нейронных механизмов регуляции питания является первостепенной задачей в оценке пищевого поведения в норме и при ожирении. Помочь понять нейробиологические основы различий в пищевом поведении могут современные методы нейровизуализации, один из которых — функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). Была разработана простая в использовании и воспроизводимая зрительная фМРТ-парадигма для оценки системы контроля пищевого поведения у здоровых добровольцев. С ее помощью у данной группы исследуемых выявлены компоненты всех трех звеньев пищевой регуляторной системы и выделена зона интереса — дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК).

Центральная регуляция пищевого поведения осуществляется при активном участии префронтальной коры. Воздействие на эту область (с помощью неинвазивной стимуляции головного мозга) может стать одним из перспективных способов моделирования пищевого поведения. Такое воздействие может быть оказано с помощью навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС).

Динамическое исследование активности головного мозга с помощью фМРТ показало, что на фоне медикамен-

тозной коррекции избыточной массы тела, которая сопровождается снижением активации в проекции затылочных долей и левой островковой доли мозга, повышением активации в области левой ДМПФК. Эти данные могут свидетельствовать о снижении эмоционального восприятия высококалорийной пищи, уменьшении мотивации к ее приему, повышению когнитивного контроля. В целом отмеченная динамика функциональной активности головного мозга у больных ожирением на фоне терапии может быть расценена как изменение ранее сформировавшихся паттернов пищевого поведения [58, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлена концепция систематизации сложной сети тесных нейрогуморальных путей, связывающих ожирение и нервную систему. Нарушения обменной регуляции, аккумуляция жира и гипергликемия, ассоциированные с функциональными и структурными церебральными нарушениями, составляют ядро цереброметаболического нездоровья.

Нейрофизиологические и поведенческие факторы, которые регулируют энергетический баланс, являются предметом активного изучения, что подтверждает бурный рост научных работ за последние два десятилетия и открытие многих эффекторов и регуляторных путей центральной и периферической НС. Все больше проводится исследований как в области ангионеврологии, так и интеграции возможностей нейровизуализации, в том числе фармакологической, а также нейромодуляции в изучении ожирения и его терапии. На данный момент остается множество вопросов, ответы на которые еще предстоит найти. Успехи научных изысканий в этой области дают основания для оптимизма в понимании перспектив коррекции нейроэндокринных альтераций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Трошиной Е.А.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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>
2. Мокрышева Н.Г. Борьба с ожирением как фокус развития здравоохранения // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т.19. — №1. — С. 4-6. [Mokrysheva NG. Fighting obesity as a direction of national health care development. *Obe Metab.* 2022;19(1):4-6. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12865>
3. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т.19. — №1. — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obe Metab.* 2022;19(1):96-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
4. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е., и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 11-19. [Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2016;10(4):11-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/psaic13>

5. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol.* 2018;131:5-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.05.001>
6. Candler T, Kühnen P, Prentice AM, Silver M. Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease. *Front Neuroendocrinol.* 2019;54:100773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100773>
7. Goit RK, Taylor AW, Lo ACY. The central melanocortin system as a treatment target for obesity and diabetes: A brief overview. *Eur J Pharmacol.* 2022;924:174956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174956>
8. Yang D, Hou X, Yang G, et al. Effects of the POMC System on Glucose Homeostasis and Potential Therapeutic Targets for Obesity and Diabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2022;Volume 15:2939-2950. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S380577>
9. Ono H. Molecular Mechanisms of Hypothalamic Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1317. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061317>
10. Uranga RM, Keller JN. The Complex Interactions Between Obesity, Metabolism and the Brain. *Front Neurosci.* 2019;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00513>
11. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):465-477. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30084-4)
12. Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности // *Российский Кардиологический Журнал.* — 2015. — Т.4. — №120. — С. 107-110. [Chumakova GA, Ott A V., Veselovskaya NG, Gritsenko O V., Shenkova NN. PATHOGENETIC MECHANISMS OF LEPTIN RESISTANCE. *Russ J Cardiol.* 2015;(4):107. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-107-110>
13. Banks WA. Leptin and the Blood-Brain Barrier: Curiosities and Controversies. In: *Comprehensive Physiology.* Wiley; 2021:2351-2369. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c200017>
14. Lavoie O, Michael NJ, Caron A. A critical update on the leptin-melanocortin system. *J Neurochem.* 2023;165(4):467-486. doi: <https://doi.org/10.1111/jnc.15765>
15. Zeltser LM, Seeley RJ, Tschöp MH. Synaptic plasticity in neuronal circuits regulating energy balance. *Nat Neurosci.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1038/nn.3219>
16. Quaresma PGF, Wasinski F, Mansano NS, et al. Leptin Receptor Expression in GABAergic Cells is Not Sufficient to Normalize Metabolism and Reproduction in Mice. *Endocrinology.* 2021;162(11). doi: <https://doi.org/10.1210/endo.cr/bqab168>
17. Comeran LB, Herzog H, Tazan RO. Neuropeptides at the crossroad of fear and hunger: a special focus on neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1455(1):59-80. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.14179>
18. Sousa D, Lopes E, Rosendo-Silva D, Matafome P. The Bidirectional Relationship of NPY and Mitochondria in Energy Balance Regulation. *Biomedicines.* 2023;11(2):446. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020446>
19. Marcos JL, Olivares-Barraza R, Ceballos K, et al. Obesogenic Diet-Induced Neuroinflammation: A Pathological Link between Hedonic and Homeostatic Control of Food Intake. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1468. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021468>
20. Bandala C, Cárdenas-Rodríguez N, Reyes-Long S, et al. Trends in Gliosis in Obesity, and the Role of Antioxidants as a Therapeutic Alternative. *Antioxidants.* 2022;11(10):1972. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11101972>
21. Sewaybricker LE, Huang A, Chandrasekaran S, Melhorn SJ, Schur EA. The Significance of Hypothalamic Inflammation and Gliosis for the Pathogenesis of Obesity in Humans. *Endocr Rev.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.rv/bnac023>
22. Zhang Q, Jin K, Chen B, et al. Overnutrition Induced Cognitive Impairment: Insulin Resistance, Gut-Brain Axis, and Neuroinflammation. *Front Neurosci.* 2022;16. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.884579>
23. Maurizi G, Della Guardia L, Maurizi A, Poloni A. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. *J Cell Physiol.* 2018;233(1):88-97. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.25855>
24. Lin Y, Qu L, Wu J, Pu M, Huang Y, Cao Y. Identification of Adipogenesis Subgroups and Immune Infiltration Characteristics in Diabetic Peripheral Neuropathy. Xu Z, ed. *J Immunol Res.* 2023;2023:1-15. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/3673094>
25. Iqbal Z, Bashir B, Ferdousi M, et al. Lipids and peripheral neuropathy. *Curr Opin Lipidol.* 2021;32(4):249-257. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000770>
26. Rumora AE, Savelieff MG, Sakowski SA, Feldman EL. Disorders of mitochondrial dynamics in peripheral neuropathy: Clues from hereditary neuropathy and diabetes. In: *International Review of Neurobiology.* 2019:127-176. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.05.002>
27. Marini S, Merino J, Montgomery BE, et al. Mendelian Randomization Study of Obesity and Cerebrovascular Disease. *Ann Neurol.* 2020;87(4):516-524. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25686>
28. Letra L, Sena C. Cerebrovascular Disease: Consequences of Obesity-Induced Endothelial Dysfunction. In: *Advances in Neurobiology.* ; 2017:163-189. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-63260-5_7
29. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
30. Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):417-418. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30030-4)
31. Kim MS, Kim WJ, Khara A V., et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: An umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab454>
32. Horn JW, Feng T, Mørkedal B, et al. Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study. *Stroke.* 2021;52(11):3555-3561. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033016>
33. Kim P-J, Kim C, Lee S-H, et al. Another Look at Obesity Paradox in Acute Ischemic Stroke: Association Rule Mining. *J Pers Med.* 2021;12(1):16. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12010016>
34. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2021. — Т. 15. — №3. — С. 5–14 [Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, Shabalina AA. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(3):5-14. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.1>
35. Chavakis T, Alexaki VI, Ferrante AW. Macrophage function in adipose tissue homeostasis and metabolic inflammation. *Nat Immunol.* 2023;24(5):757-766. doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01479-0>
36. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
37. Танашян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А., и др. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2020. — Т. 14. — №1. — С. 17–24. [Tanashyan MM, Antonova KV, Raskurazhev AA, Lagoda O V., Shabalina AA, Romantsova TI. Cerebrovascular disorders and glucolipototoxicity. *Ann Clin Exp Neurol.* 2020;14(1):17-24. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.2>
38. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2016;118(11):1752-1770. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>
39. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития // *Артериальная Гипертензия.* — 2021. — Т.3. — С. 260-268. [Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: The main pathophysiologic mechanisms. *Arterial Hypertension.* 2021, 3:260-268. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268>
40. Антонова К.В., Танашян М.М., Шабалина А.А., и др. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2020. — Т. 82. — №2. — С. 60–67. [Antonova KV, Tanashyan MM, Shabalina AA, et al. Hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity in acute and chronic cerebrovascular pathology. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2020;82(2):60-67 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25555/THR.2020.2.0919>

41. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром. — М.: «АСТ 345», 2019. [Tanashyan M. *Cerebrovascular Pathology and Metabolic Syndrome*. LLC «AST 345»; 2019. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.3390/1978-5-6041430-2-5-2019-1-370>
42. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
43. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Ожирение и протромботическое состояние крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2023. [Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Ozhirenie i protromboticheskoe sostoyanie krovi u pacientov s cerebrovaskulyarny'mi zabolevaniyami // *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2023;(3):53–62 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1069>
44. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Heal*. 2022;7(2):e105-e125. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
45. Stillman CM, Weinstein AM, Marsland AL, Gianaros PJ, Erickson KI. Body–Brain Connections: The Effects of Obesity and Behavioral Interventions on Neurocognitive Aging. *Front Aging Neurosci*. 2017;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00115>
46. Raji CA, Ho AJ, Parikhshak NN, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):353-364. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
47. Medic N, Ziauddeen H, Ersche KD, et al. Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure. *Int J Obes*. 2016;40(7):1177-1182. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.42>
48. Abdalla MMI, Azzani M, Atrosh W, Anbazhagan D, Kumarasamy V. The association between mental health and obesity in postmenopausal women: A systematic review. *Endocr Regul*. 2022;56(4):295-310. doi: <https://doi.org/10.2478/enr-2022-0032>
49. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(2):178-186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2637>
50. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(5):601-609. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.016>
51. Wong Zhang DE, Tran V, Vinh A, et al. Pathophysiological Links Between Obesity and Dementia. *NeuroMolecular Med*. 2023;25(4):451-456. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-023-08746-1>
52. Loffredo L, Ettorre E, Zicari AM, et al. Oxidative Stress and Gut-Derived Lipopolysaccharides in Neurodegenerative Disease: Role of NOX2. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8630275>
53. Vamanu E, Rai SN. The Link between Obesity, Microbiota Dysbiosis, and Neurodegenerative Pathogenesis. *Diseases*. 2021;9(3):45. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases9030045>
54. Chowen JA, Garcia-Segura LM. Microglia, neurodegeneration and loss of neuroendocrine control. *Prog Neurobiol*. 2020;184:101720. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101720>
55. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragán A, Sánchez-Margalet V. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5202. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23095202>
56. Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. *Ann Afr Med*. 2023;22(2):136. doi: https://doi.org/10.4103/aam.aam_139_22
57. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, et al. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2020;26(10):1237-1246. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458519853473>
58. Кузнецова П.И., Романцова Т.И., Логвинова О.В., и др. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т.19. — №1. — С. 74-82. [Kuznetsova PI, Romantsova TI, Logvinova OV, et al. Functional brain MRI in the setting of drug correction of obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):74-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12810>
59. Кузнецова П.И., Логвинова О.В., Пойдашева А.Г. и др. Применение навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции с целью коррекции пищевого поведения при ожирении (клинические наблюдения) // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т.17. — №1. — С. 100-109. [Kuznetsova PI, Logvinova OV, Poydasheva AG, et al. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation to correct eating behavior in obesity (clinical cases). *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):100-109. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10148>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Антонова Ксения Валентиновна**, д.м.н. [Ksenia V. Antonova, MD, PhD]; адрес: Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80 [address: 80 Volokolamskoe Shosse, 125367 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>; Researcher ID: J-9971-2016; Scopus Author ID: 7004672742; eLibrary SPIN: 7737-4712; e-mail: kseniya.antonova@mail.ru

Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., профессор [Marine M. Tanashyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Researcher ID: F-8483-2014; Scopus Author ID: 6506228066; eLibrary SPIN: 7191-1163; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

Раскуражев Антон Алексеевич, к.м.н. [Anton A. Raskurazhev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; Researcher ID: K-7636-2012; Scopus Author ID: 57191092653; eLibrary SPIN: 9207-5195; e-mail: rasckey@live.com

Спрышков Никита Евгеньевич [Nikita E. Spryshkov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2934-5462>; eLibrary SPIN: 4604-7589; e-mail: nikita_spryshkov@mail.ru

Панина Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Panina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8652-2947>; e-mail: nastena.panina.98@mail.ru

Лагода Ольга Викторовна, к.м.н. [Olga V. Lagoda, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; Researcher ID: C-5395-2012; Scopus Author ID: 6507370001; eLibrary SPIN: 1789-4735; e-mail: olga.lagoda@gmail.com

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Антонова К.В., Танашян М.М., Раскуражев А.А., Спрышков Н.Е., Панина А.А., Лагода О.В., Аметов А.С., Трошина Е.А. Ожирение и нервная система // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 68-78. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13019>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antonova KV, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Spryshkov NE, Panina AA, Lagoda OV, Ametov AS, Troshina EA. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):68-78. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13019>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ И ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА



© А.С. Бондаренко*, Е.О. Мамедова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) и врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) являются редкими моногенными наследственными эндокринопатиями с распространенностью 1–9 случаев на 100 000 и 9–15 случаев на 100 000 соответственно. МЭН-1 синдром характеризуется развитием множественных опухолей эндокринных и неэндокринных органов, в том числе околощитовидных желез, аденогипофиза и дуоденопанкреатической области, составляющих классическую триаду заболевания. ВДКН связана с наличием генетических дефектов ферментов и транспортных белков, участвующих в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников. В целом, случаи сочетания двух наследственных заболеваний у одного пациента встречаются крайне редко. В статье представлено описание клинического случая сочетания МЭН-1 с тремя классическими компонентами и ВДКН, что, учитывая низкую частоту встречаемости обоих заболеваний, представляет научный интерес. До настоящего момента в литературе был описан всего один похожий случай. Кроме того, в работе обсуждается патогенетически обусловленное сочетание врожденной дисфункции коры надпочечников и синдрома Элерса-Данлоса, в англоязычной литературе известное под названием САН-Х синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; врожденная дисфункция коры надпочечников; MEN1; САН; CYP21A2.

A RARE CASE OF CO-OCCURRENCE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME AND CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

© Axenia S. Bondarenko*, Elizaveta O. Mamedova, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and congenital adrenal hyperplasia (CAH) are rare monogenic hereditary endocrinopathies with a prevalence of 1–9 cases per 100,000 and 9–15 cases per 100,000, respectively. MEN1 is characterized by the development of multiple endocrine and nonendocrine organ tumors, including parathyroid, pituitary, and duodenopancreatic neuroendocrine tumors (NETs), which constitute the classical triad of the disease. CAH is associated with genetic defects in enzymes and transport proteins involved in the synthesis of adrenal cortical steroid hormones. Overall, cases of the combination of two hereditary diseases in one patient are extremely rare. In this article, we describe a clinical case of the combination of MEN-1 with all three classical components and CAH, which, taking into account the low prevalence of both diseases, represents scientific interest. To date, only one similar case has been described in the literature. In addition, the paper discusses the pathogenetically determined combination of CAH and Ehlers-Danlos syndrome, known as the CAH-X syndrome.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia type 1; congenital adrenal hyperplasia; MEN1; CAH; CYP21A2.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственные эндокринопатии составляют обширную гетерогенную группу заболеваний, на данный момент в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) их зарегистрировано около 200 нозологических единиц [1].

В данной статье мы представляем клиническое описание крайне редкого сочетания синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) и врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у одного пациента. До настоящего момента в литературе был описан всего один похожий случай [2].

Синдром МЭН-1, также известный как синдром Вермера, является моногенным аутосомно-доминант-

ным заболеванием с распространенностью 1–9 случаев на 100 000 населения [3]. В основе его развития лежит инактивирующая мутация в гене *MEN1*, расположенном на длинном плече 11 хромосомы (11q13), кодирующем белок менин, участвующий в регуляции клеточного и геномного гомеостаза [4]. Фенотип-генотипическая корреляция в литературе не описана.

Для данной патологии характерно сочетанное развитие опухолей околощитовидных желез (90%), аденогипофиза (30–40%) и дуоденопанкреатической области (30–70%), составляющих классическую триаду заболевания. Кроме того, в литературе описана возможность развития у пациентов опухолей коры надпочечников (40%), феохромоцитомы (1%), карциноидов бронхов (2%) и тимуса (4%), коллагеном (70%), ангиофибром (85%),

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



липом (30%), менингиом (8%) [5]. Синдром характеризуется высокой пенетрантностью. К 50-летнему возрасту биохимические проявления заболевания отмечаются более чем у 95% пациентов, а клинические симптомы — более чем у 80%. Большинство МЭН-1-ассоциированных опухолей являются доброкачественными, однако нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и легких могут обладать высоким злокачественным потенциалом, что обуславливает более низкую, по сравнению с общепопуляционной, продолжительность жизни (около 55 лет) [6].

В основе развития ВДКН лежат аутосомно-рецессивные генетические дефекты пяти основных ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов в коре надпочечников, таких как 20,22-десмолаза (*CYP11A1*), 21-гидроксилаза (*CYP21A2*), 11 β -гидроксилаза (*CYP11B1*), 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа (*HSD3B2*) и 17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза (*CYP17A1*) [7], а также P450 оксидоредуктазы, обеспечивающей перенос электронов, от которого зависит каталитическая активность *CYP17A1* и *CYP21A2* [8] и StAR-протеина, осуществляющего транспорт холестерина в митохондрии [9]. Итого, в зависимости от имеющихся нарушений, описано 7 форм заболевания [10].

Согласно данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Дании, совокупная распространенность составляет 15,1 и 9,0 случаев на 100 000 лиц женского и мужского пола соответственно [11]. Большая распространенность в первой группе, вероятно, связана с большей частотой диагностики неклассических форм во взрослом возрасте. При этом в 90–95% случаев причиной являются мутации в гене фермента 21-гидроксилазы [12]. Описанная в литературе фенотип-генотипическая корреляция объясняется степенью сохранности активности фермента и, соответственно, выраженностью надпочечниковой недостаточности, в зависимости от чего выделяют две классические формы: сольтеряющую и вирильную, а также неклассическую [13].

Клиническая картина заболевания включает проявления надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие нарушения продукции глюко- и минералокортикоидов, и гиперандрогении, развивающейся из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. Гиперандрогения у мальчиков проявляется гонадотропиннезависимым преждевременным половым развитием по изосексуальному типу, а у девочек различной степенью вирилизации вплоть до формирования пола по гетеросексуальному типу [14, 15].

Классические формы заболевания развиваются в случае практически полной потери активности 21-гидроксилазы (<2%). Наиболее тяжело протекающей является сольтеряющая, сопровождающаяся как глюкокортикоидной, так и минералокортикоидной недостаточностью, приводящей в случае декомпенсации к развитию сольтеряющих кризов, обусловленных снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объема циркулирующей крови, артериального давления и выраженным обезвоживанием. Основные проявления надпочечниковой недостаточности при вирильной форме — мышечная слабость, утомляемость, потемнение кожных покровов, являющиеся следствием недостаточности кортизола. Неклассическая форма развивается в случае, если сохранено 20–50% активности фермента.

Клинические проявления обусловлены исключительно развитием гиперандрогении, в связи с чем более выражены у женщин, в то время как у мужчин заболевание часто протекает бессимптомно. Наиболее распространенными симптомами являются гирсутизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, акне [14].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Б., 22 года. Ребенок от 4 беременности. Мать и старшая сестра клинически здоровы. Достоверных сведений о состоянии здоровья отца нет.

Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет в связи с гонадотропиннезависимым преждевременным половым созреванием по изосексуальному типу, зарегистрированным повышением уровня 17-ОН прогестерона у больного была заподозрена ВДКН. В дальнейшем диагноз был подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа: выявлена мутация в гене 21-гидроксилазы *CYP21A2* (I2spl/I2spl). С момента постановки диагноза инициирована терапия гидрокортизоном, через 2 года в связи с увеличением активности ренина плазмы крови к терапии был добавлен флудрокортизон. На фоне лечения клинически и лабораторно длительно определялись признаки компенсации заболевания. В 19 лет было выявлено значимое повышение уровня 17-ОН прогестерона (до 54,6 нмоль/л), в связи с чем гидрокортизон был заменен на преднизолон, максимальная дозировка которого на момент последней госпитализации составила 7,5 мг в сутки.

Учитывая длительный прием глюкокортикостероидов, в возрасте 16 лет была выполнена рентгеновская денситометрия, выявлено снижение минеральной плотности костной ткани до -1,7 SD по Z-критерию. В следующем году, по результатам оценки показателей фосфорно-кальциевого обмена, зафиксированы гиперкальциемия (2,68 ммоль/л по результатам оценки уровня альбумин-скорректированного кальция), гипофосфатемия (P — 1,19 ммоль/л (1,45–1,78 ммоль/л)) на фоне нормальных значений паратиреоидного гормона (ПТГ — 43,58 пг/мл (15–65 пг/мл)), на основании чего установлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз». По данным ультразвукового исследования, выполненного в рамках топической диагностики, описаны эхографические признаки гиперплазии обеих правых и левой верхней околощитовидных желез. Учитывая возраст пациента, с целью уточнения причины заболевания проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружена гетерозиготная мутация в гене *MEN1* (с.744C>G). Принимая во внимание незначительное повышение уровня кальция сыворотки крови, отсутствие повышения суточной кальциурии (7,665 ммоль/сут (2,5–8,0 ммоль/сут)), мягкое течение заболевания, от оперативного вмешательства было решено воздержаться. В том же году в рамках скрининга компонентов МЭН-1 синдрома было проведено комплексное обследование. По результатам МРТ забрюшинного пространства с контрастированием, в поджелудочной железе описаны множественные объемные образования, гиперинтенсивные на T2-взвешенных и диффузионно-взвешенных изображениях, размер наибольшего составил 27x22x28 мм. По данным лабораторных анализов, было выявлено повышение хромогранина А, панкреатического

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей до и после операции**Table 1.** Dynamics of the laboratory parameters before and after surgery

	Референсный интервал	Исходное значение	Значение после оперативного вмешательства
Хромогранин А, нг/мл	<108	137,8	53,3
ПП ¹ , пг/мл	<800	3256	1230
ВИП ² , пг/мл	<280	410	30
Глюкагон, пг/мл	<400	437	230
Гастрин, пг/мл	13–115	22,4	

Примечание: 1 — панкреатический полипептид, 2 — вазоактивный интестинальный пептид.

Note: 1 — pancreatic polypeptide, 2 — vasoactive intestinal peptide.

полипептида (ПП), что подтверждает нейроэндокринную природу опухолей. Кроме того, было выявлено незначительное повышение уровней ВИП и глюкагона, при отсутствии клинической симптоматики их избытка. Учитывая размеры образований, высокий риск их малигнизации, проведена корпорокаудальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия.

Результаты динамического лабораторного исследования маркеров нейроэндокринных опухолей представлены в таблице 1.

При гистологическом исследовании описана морфологическая картина множественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы Grade 1 и Grade 2 с позитивным иммуногистохимическим статусом рецепторов соматостатина 2А и 5 подтипов.

Данных за развитие нарушений эндо- и/или экзокринной функции поджелудочной железы после операции получено не было.

Через 6 месяцев проведено контрольное ПЭТ/КТ ⁶⁸Ga-DOTA-TATE, по результатам исследования признаков местного рецидива заболевания, а также регионарного и отдаленного метастазирования опухоли не выявлено. По рекомендации онколога была инициирована терапия октреотидом пролонгированного действия 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, которую получает до настоящего времени.

По данным МРТ головного мозга, описана МР-картина эндоселлярной микроаденомы гипофиза размерами

5x4 мм. По результатам лабораторного исследования, гормональная активность образования исключена.

Пациент продолжает ежегодное наблюдение в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На момент последней госпитализации ухудшения течения заболеваний зарегистрировано не было. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, размеры аденомы без существенной динамики. Признаков мочекаменной болезни, по результатам УЗИ почек, не выявлено. Дальнейшего снижения минеральной плотности костной ткани, по данным рентгеновской денситометрии, не зарегистрировано. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлен клинический случай сочетания двух моногенных заболеваний (МЭН-1 и ВДКН) у одного пациента, что, учитывая их редкость, представляет научный интерес. По доступной нам информации, у данного пациента оба заболевания развились как *de novo*, особенности его развития в пре- и постнатальный период доподлинно неизвестны.

Выявленная у пациента мутация гена 21-гидроксилазы (I2spl/I2spl) в 85% случаев приводит к развитию сольтеряющей формы заболевания вследствие выраженного дефицита как глюко-, так и минералокортикоидов [16]. Примечательно, что минералокортикоидная

Таблица 2. Результаты лабораторных анализов, полученные в течение последней госпитализации**Table 2.** The results of the laboratory tests obtained during the last hospitalization

	Результат пациента	Референсный интервал
17-ОН прогестерон, нмоль/л	19,92	0,6–11,8
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,42	2,15–2,55
ПТГ ¹ , пг/мл	62,85	15–65
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	11,38	2,5–8
Креатинин, мкмоль/л	67	63–110
рСКФ ² , мл/мин/1,73м ²	131	
Хромогранин А, нг/мл	24,7	<108
ПП ³ , пг/мл	612	<800

Примечание: 1 — паратгормон, 2 — расчетная скорость клубочковой фильтрации, 3 — панкреатический полипептид.

Note: 1 — parathyroid hormone, 2 — estimated glomerular filtration rate, 3 — pancreatic polypeptide.

недостаточность у пациента была диагностирована лишь спустя 2 года после инициации заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами.

Клиническая картина синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа у пациента представляет классическую триаду заболевания: первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) мягкого течения с множественным вовлечением околощитовидных желез, множественные новообразования поджелудочной железы и гормонально-неактивная микроаденома гипофиза.

Множественность и асинхронность опухолевого поражения органов при синдроме МЭН-1 обуславливает высокую частоту рецидивов после оперативного лечения [17, 18], в связи с чем пациент будет нуждаться в пожизненном динамическом наблюдении с целью оценки ремиссии заболевания, а также, учитывая наличие позитивного иммуногистохимического статуса рецепторов соматостатина, получении терапии аналогами соматостатина. Данные проведенных исследований свидетельствуют в пользу эффективности такой терапевтической интервенции [19].

Хотя характерной особенностью ПГПТ в рамках МЭН-1 синдрома является его длительное бессимптомное или малосимптомное течение с мягкой степенью гиперкальциемии, степень снижения минеральной плотности костной ткани у таких пациентов как правило выше, чем у больных со спорадическими формами заболевания [20, 21]. Возможно, это связано с ранним началом заболевания. При этом восстановление данного показателя после хирургического лечения хуже [22], что создает предпосылки для обсуждения вопроса о проведении оперативного вмешательства до развития остеопороза [23]. Вместе с тем в настоящее время у пациента нет клинически манифестного ПГПТ (нормальный уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови и отсутствие осложнений со стороны скелета и почек), что предполагает возможность консервативного наблюдения. В случае принятия решения о хирургическом лечении, пациенту необходимо удаление всех околощитовидных желез с неизбежным развитием гипопаратиреоза, который значительно ухудшает качество жизни и также сопряжен с отдаленными осложнениями с развитием мочекаменной болезни и кальцифилаксии, а также с повышением риска переломов при нормальной МПК [24–27].

Опухоли, продуцирующие панкреатический полипептид, относятся к группе нефункционирующих, т.к. не имеют клинических проявлений [28]. При этом малигнизация дуоденопанкреатических опухолей считается одной из главных причин смерти среди пациентов с МЭН-1 [29], поэтому согласно современным рекомендациям оперативное лечение показано всем пациентам с нефункционирующими опухолями размером более 20 мм [28], хотя ряд авторов рекомендует рассмотрение вопроса возможности проведения хирургического вмешательства уже при выявлении опухолей более 10 мм, в связи с тем, что риск метастазирования для них значительно превосходит таковой для опухолей меньших размеров (15–52 и 4% соответственно) [29].

Впервые представленный случай был описан в докторской диссертации Каревой М.А. При этом автор обращает внимание читателей, что наличие у пациента ВДКН могло привести к отсроченной диагностике второго моноген-

ного заболевания – МЭН-1: эпизоды неукротимой рвоты в данном случае расценивались как проявление сольтерряющих кризов, но нельзя исключить, что могли быть связаны с развитием выраженной гиперкальциемии у пациента [30].

Хотя мы не смогли найти в литературе данные о возможной патогенетической взаимосвязи двух описанных состояний, в 2020 г. Stanley M Chen Cardenas с соавт. впервые описали больного, рожденного в близкородственном браке, у которого одновременно были диагностированы синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа, сольтерряющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников и синдром Элерса-Данлоса [2]. Термин синдром Элерса-Данлоса объединяет группу наследственных заболеваний соединительной ткани, обусловленных мезодермальной дисплазией, клинически проявляющихся повышенной растяжимостью кожи, гипермобильностью суставов, поражением сердца и сосудов различной степени тяжести [31]. Сочетание ВДКН и синдрома Элерса-Данлоса в англоязычной литературе известно под названием САН-Х синдрома, распространенность которого среди пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы составляет, по разным данным, от 8,5 до 15% [32, 33]. Развитие заболевания обусловлено моноаллельным присутствием делеции CYP21A2, распространяющейся на ген, кодирующий тенаксин X (TNXB), белок внеклеточного матрикса соединительной ткани [34]. При этом, согласно данным исследований, около 25% пациентов с этим синдромом имеют врожденные пороки сердца и крупных сосудов [35], в связи с чем предлагается всем пациентам с подозрением на наличие САН-Х проведение углубленного молекулярно-генетического исследования с целью верификации мутаций в гене TNXB, а также инструментального исследования для скрининга сердечной патологии [36]. У нашего пациента не было выявлено клинических признаков синдрома Элерса-Данло или его осложнений, брак родителей, со слов пациента, не является близкородственным. Вместе с тем, несмотря на достаточно высокую распространенность САН-Х среди пациентов с ВДКН, нам не удалось найти упоминаний о нем в русскоязычной литературе, в связи с чем представляется важным обратить внимание практикующих специалистов на возможное патогенетически обусловленное сочетание ВДКН и синдрома Элерса-Данлоса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен случай редкого сочетания двух наследственных заболеваний у одного пациента — ВДКН и синдрома МЭН-1. Хотя оба состояния были диагностированы по отдельности на основании клинических проявлений и лабораторных данных, их сочетание у одного пациента представляет клинический интерес. В доступной литературе нами было найдено только одно описание подобного сочетания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398-П).

Конфликт интересов. Мельниченко Г.А. — заместитель главного редактора журнала «Ожирение и метаболизм».

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

Участие авторов. Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным

критериям авторства. 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

- Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [updated June 15, 2023. Cited 2023 June, 16]. Available from: <https://omim.org>
- Chen Cardenas SM, El-Kaissi S, Jarad O, et al. Unusual Combination of MEN-1 and the Contiguous Gene Deletion Syndrome of CAH and Ehlers-Danlos Syndrome (CAH-X). *J Endocr Soc.* 2020;4(8). doi: <https://doi.org/10.1210/jeandso/bvaa077>
- Orphanet version 5.54.0 [Internet]. The portal for rare diseases and orphan drugs [updated June 15, 2023. Cited 2023 June, 16]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=652
- Dreijerink KMA, Timmers HTM, Brown M. Twenty years of menin: emerging opportunities for restoration of transcriptional regulation in MEN1. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):T135-T145. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0281>
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):2-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.002>
- Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1342-7>
- Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril.* 2019;111(1):24-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.007>
- Flück CE, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(4):435-441. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000236395.71956.5c>
- Stocco D. The role of the StAR protein in steroidogenesis: challenges for the future. *Journal of Endocrinology.* 2000;164(3):247-253. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1640247>
- Miller WL, White PC. A Brief History of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6):529-545. doi: <https://doi.org/10.1159/000526468>
- Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *The Lancet Regional Health - Europe.* 2023;28:100598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100598>
- Krone N, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2). doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02740.x>
- New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(7):2611-2616. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1300057110>
- Podgórski R, Aebischer DA, Stompor M, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(1):25-33. doi: https://doi.org/10.18388/abp.2017_2343
- Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet.* 2023;401(10372):227-244. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7)
- Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* — 2016. — Т. 3. — №1. — С. 26-32. [Molashenko NV, Sazonova AI, Troshina EA. Diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in patients in adulthood. *VFSnegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016;3(1):26-32. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32>
- Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>
- Keutgen XM, Nilubol N, Agarwal S, et al. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(S5):701-707. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5467-x>
- La Salvia A, Sesti F, Grinzato C, et al. Somatostatin Analogue Therapy in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors from Evidence to Clinical Practice: A Systematic Review. *Pharmaceuticals.* 2021;14(10):1039. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14101039>
- Maraghelli D, Giusti F, Marini F, Brandi ML. Bone tissue and mineral metabolism in hereditary endocrine tumors: clinical manifestations and genetic bases. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01380-1>
- Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
- Silva AM, Vodopivec D, Christakis I, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism. *Surgery.* 2017;161(1):107-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.065>
- Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. When Parathyroidectomy Should Be Indicated or Postponed in Adolescents With MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00597>
- Gronskaja S, Melnichenko G, Rozhinskaya L, et al. A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. *Endocr Connect.* 2020;9(7):627-636. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0219>
- Умярова Д.Ш., Гребенникова Т.А., Тарбаева Н.В., Белая Ж.Е. Лечение тяжелого идиопатического гипопаратиреоза на примере клинического случая // *Остеопороз и остеопатии.* — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 36-40. [Umiarova D.S., Grebennikova T.A., Tarbaeva N.V., Belaya Z.E. Treatment of severe idiopathic hypoparathyroidism: a case report. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(2):36-40. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteop9878>
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения // *Эндокринная хирургия.* — 2017. — Т.11. — №2. — С. 70-80. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endocrine Surgery.* 2017;11(2):70-80. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2017270-80>
- Гребенникова Т.А., Ларина И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с неконтролируемой гипопальциемией в сочетании с тяжелым остеопорозом // *Остеопороз и остеопатии.* — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 37-40. [Grebennikova TA, Larina II, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Clinical case of teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2016;19(3):37-40. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteop2016337-40>
- Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>

29. Åkerström G, Ståhlberg P, Hellman P. Surgical management of pancreato-duodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics*. 2012;67:173-178. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(Sup01\)29](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(Sup01)29)
30. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук – Москва; 2018. [Vrozhdannaya disfunkciya kory nadpocheknikov u detej: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyj podhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya. [dissertation] Moscow; 2018.(In Russ.)]
31. Ritelli M, Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):547. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11050547>
32. Lao Q, Brookner B, Merke DP. High-Throughput Screening for CYP21A1P-TNXA/TNXB Chimeric Genes Responsible for Ehlers-Danlos Syndrome in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2019;21(5):924-931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.06.001>
33. Morissette R, Chen W, Perritt AF, et al. Broadening the Spectrum of Ehlers Danlos Syndrome in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):E1143-E1152. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2232>
34. Concolino P, Falhammar H. CAH-X Syndrome: Genetic and Clinical Profile. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(3):293-300. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00588-0>
35. Miller WL, Merke DP. Tenascin-X, Congenital Adrenal Hyperplasia, and the CAH-X Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):352-361. doi: <https://doi.org/10.1159/000481911>
36. Lao Q, Merke DP. Molecular genetic testing of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency should include CAH-X chimeras. *European Journal of Human Genetics*. 2021;29(7):1047-1048. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00870-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бондаренко Аксения Сергеевна [Axenia S. Bondarenko, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>; e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко А.С., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е, Мельниченко Г.А. Редкий случай сочетания синдрома множественных эндокринных неоплазий и врожденной дисфункции коры надпочечников у одного пациента // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 79-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13015>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko AS, Mamedova EO, Belaya ZE, Melnichenko GA. A Rare Case of Co-occurrence of Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):79-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13015>

СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ: ПРЕВЕНТИВНАЯ ГОНАДЭКТОМИЯ, «ЗА» И «ПРОТИВ»



© Е.А. Старостина*, Н.В. Фролкива, С.М. Сеидова, Е.Г. Пржихалковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) представляет собой генетическое расстройство, характеризующееся полной или частичной нечувствительностью к андрогенам у индивидуумов с генотипом 46XY. СТФ также является наиболее частой причиной нарушений половой дифференциации у пациентов с кариотипом 46XY. Данное заболевание обусловлено дефектом гена рецептора к андрогенам (AR), что приводит к нарушению нормального развития мужских половых органов, формирования мужских вторичных половых признаков и проявлению фенотипических особенностей, характерных для женского пола.

Одним из важных вопросов, связанных с лечением СТФ, является необходимость превентивной гонадэктомии. Однако целесообразность профилактического удаления гонад до сих пор остается предметом дискуссий. В данной статье представлен клинический случай женщины 37 лет с полной формой СТФ. Несмотря на рекомендацию проведения гонадэктомии, основанную на подозрительных МР-характеристиках гонад, пациентка приняла решение отказаться от хирургического вмешательства, оправдывая свой выбор положительным влиянием гормональной активности гонад на ее внешний облик и физические характеристики. Этот клинический случай подчеркивает сложность принятия решения в лечении СТФ, где потребности и предпочтения пациента могут играть важную роль, несмотря на потенциальные риски и рекомендации медицинских специалистов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогенной нечувствительности синдром; тестикулярной феминизации синдром; рецепторы андрогенов; половая дифференциация.

ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: PREVENTIVE GONADECTOMY, PROS AND CONS

© Evgenia A. Starostina*, Nadezhda V. Frolkova, Seidbike M. Seidova, Elena G. Przhiyalkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Androgen insensitivity syndrome is a genetic disorder characterized by complete or partial androgen insensitivity in individuals with a 46XY genotype. It is also the most common cause of disorders of sexual differentiation in patients with a 46XY karyotype. This condition is caused by a defect in the androgen receptor gene (AR), leading to abnormal development of male genitalia, impaired formation of male secondary sexual characteristics, and phenotypic features resembling the female sex.

One of the important aspects related to the management of androgen insensitivity syndrome is the necessity of preventive gonadectomy. However, the rationale for prophylactic removal of gonads remains a subject of debate. This article presents a clinical case of a 37-year-old woman with complete androgen insensitivity syndrome who, despite recommendations for gonadectomy based on suspicious MRI characteristics of the gonads, made the decision to decline surgical intervention, justifying her choice by the positive impact of gonadal hormonal activity on her external appearance and physical characteristics. This clinical case highlights the complexity of decision-making in the management of androgen insensitivity syndrome, where patient preferences and needs may play a significant role, despite potential risks and concerns surrounding the preservation of gonads.

KEYWORDS: androgen insensitivity syndrome; testicular feminization; androgen receptor; sex development disorders.

АКТУАЛЬНОСТЬ

СТФ (синонимы: синдром Морриса [1], синдром нечувствительности к андрогенам, синдром феминизации яичек, ложный мужской гермафродитизм [2, 3]) представляет собой редкое генетическое заболевание, вызывающее появление фенотипических признаков женского пола у лиц с кариотипом XY [3, 4, 5]. Встречаемость СТФ составляет примерно 1 случай на 20 000–60 000 новорожденных мужского пола и 1 случай на 50 000–70 000 всех

новорожденных. Это редкое генетическое расстройство, и его точная частота встречаемости может варьировать в различных популяциях и географических регионах [3]. История и описания СТФ имеют давние истоки. В 1817 г. Г. Стегленер впервые описал данное состояние, а в русской медицинской литературе оно было впервые описано С.И. Благоволитным в 1893 г. Однако термин «тестикулярная феминизация» был введен американским гинекологом Джоном Моррисом (J. Morris) лишь в 1953 г., когда он описал 82 пациентки с яичками, но женским фенотипом [1, 2].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Данное заболевание проявляется в полном или частичном отсутствии чувствительности тканей организма к андрогенам, как до, так и после рождения, обусловлено дефектом гена AR [2, 6, 7, 8]. К настоящему времени обнаружено более 400 различных мутаций в гене AR, расположенном на коротком плече X-хромосомы, в локусе Xq11-Xq12, а также выявлено, что передача мутаций происходит по X-сцепленному рецессивному типу наследования от матери к сыну [1, 2, 3, 4, 6, 7]. Однако наследование мутаций в гене AR является не единственным механизмом развития СТФ. Исследования также подтверждают возможность возникновения новых мутаций (*de novo*) в зародышевых клетках. Такие случаи представляют особый интерес, поскольку подчеркивают роль спонтанных генетических изменений в развитии СТФ [2].

Большинство пациентов с СТФ выбирают жизнь в социальной роли женщины, однако возникает вопрос о целесообразности проведения превентивной гонадэктомии. С одной стороны, превентивная гонадэктомия может быть эффективным способом предотвращения развития злокачественных опухолей гонад, с другой — хирургическое лечение может нести эндокринные и психологические последствия и противоречить желанию пациентов.

Патогенез синдрома тестикулярной феминизации

В эмбриогенезе у пациентов с СТФ гонады дифференцируются как полноценные яички, но с ограниченными функциональными возможностями [1, 2]. Хотя яички пациентов с СТФ не способны к сперматогенезу, они сохраняют способность к продукции тестостерона и ингибина-Б — вещества, ингибирующего развитие Мюллеровых протоков [1, 2]. Однако из-за нарушенной чувствительности тканей к андрогенам влияние тестостерона на развитие внешних половых органов ограничено, что приводит к появлению фенотипических особенностей, свойственных женскому полу. Мюллеровы протоки представляют собой эмбриональные структуры, которые при нормальном развитии женских половых органов преобразуются в матку, трубы и верхние части влагалища. В случае СТФ яички продуцируют ингибин-Б, который предотвращает развитие Мюллеровых протоков, что соответствует мужскому фенотипу половых органов [1, 2].

Критический период для вирилизации гениталий, то есть процесса развития мужских половых органов, происходит между 8 и 14 неделями беременности. В этот период наличие андрогенов и функционирующего AR играют решающую роль в формировании мужских половых органов. Важно отметить, что критический период вирилизации гениталий является временным окном, в котором развитие половых органов наиболее чувствительно к воздействию андрогенов на AR. После этого периода изменения в половом развитии становятся менее вероятными или значительно затрудненными [8].

В норме тестостерон взаимодействует с 5-альфа-редуктазой, которая превращает его в биологически активный дигидротестостерон. Именно дигидротестостерон отвечает за формирование мужского фенотипа. Однако оба андрогена, тестостерон и дигидротестостерон, проявляют свои эффекты только после связывания с AR [5, 9]. После связывания гормонов с рецептором происходят фосфорилирование и конформационные изменения в рецепторе, в результате чего рецепторы

димеризуются, то есть образуется комплекс из двух рецепторов, и этот димеризованный комплекс связывается с ДНК [5], что приводит к активации транскрипции генов-мишеней и процессу создания РНК-копий генов для последующего синтеза белков, которые регулируют различные биологические процессы в клетке [5]. Мутации, возникающие в гене AR, могут влиять на любой этап этого процесса, начиная от синтеза белка AR до транскрипционной способности димеризованного комплекса, что может проявляться различными фенотипическими проявлениями, включая СТФ [5, 9].

Секреция эстрогенов надпочечниками и частично гонадами (яичками) играет важную роль в формировании женского фенотипа при отсутствии развития Мюллеровых протоков. В норме Мюллеровы протоки превращаются в маточные трубы, матку и верхнюю треть влагалища под влиянием эстрогенов. Однако в случае СТФ, развития Мюллеровых протоков не происходит. В то же время надпочечники и яички пациентов с СТФ продолжают вырабатывать эстрогены. Высокий уровень эстрогенов в крови вместе с отсутствием развития Мюллеровых протоков приводит к формированию женского фенотипа [1]. В результате этих процессов в ходе эмбрионального развития формируются вторичные половые признаки пациенток с полной формой СТФ. Гонады (яички) обычно располагаются у стенок таза или, чаще всего, в паховых каналах или толще больших половых губ. Взрослые пациентки с полной формой СТФ, несмотря на наличие кариотипа 46XY и яичек, не опустившихся в мошонку, отличаются женским телосложением. У них развиты молочные железы, они имеют скудное лобковое и подмышечное оволосение, отсутствуют внутренние половые органы, глубина влагалища может варьировать от нормальной до укороченной [1].

Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома тестикулярной феминизации

В зависимости от степени нечувствительности периферических рецепторов к андрогенам, выделяют различные формы СТФ: полную, частичную и легкую [2, 3, 8]. Полная форма СТФ характеризуется наличием нормальных внешних женских гениталий при рождении. В данном случае периферические рецепторы абсолютно нечувствительны к андрогенам, что приводит к формированию женского фенотипа. Частичная форма СТФ характеризуется различной степенью неправильного формирования половых органов, что может проявляться многообразными вариантами гипоспадий (аномальное положение мочеиспускательного отверстия), а также микропенисом [2, 3, 8]. В случае легкой формы наблюдается развитие нормального мужского фенотипа, однако пациенты с данной формой СТФ могут столкнуться с бесплодием и/или возникновением гинекомастии в пубертатный период [2, 3, 8].

За исключением случаев семейного наследования, диагноз СТФ устанавливается при наличии трех основных критериев [4, 8].

1. Выявление кариотипа 46XY (наличие мужского генетического пола) при пренатальном определении пола у плода с внешними гениталиями, соответствующими женскому фенотипу.
2. Обнаружение паховой грыжи, содержащей мужские гонады (яички), у девочек.

3. Диагностирование первичной аменореи (отсутствие менструаций) в период полового созревания.

Данные условия позволяют диагностировать полную форму СТФ и отличить ее от других нарушений полового развития. Эти критерии важны для раннего выявления и своевременной диагностики полной формы СТФ, что позволяет начать адекватное лечение пациентов.

В рамках дифференциальной диагностики СТФ необходимо учитывать другие генетические заболевания, которые могут проявляться схожими признаками. Некоторые из них включают [3]:

- Синдром Клайнфельтера (47XXY) — генетическое заболевание, при котором мужской индивидуум имеет дополнительную X-хромосому (XXY), в результате чего возникает ряд фенотипических особенностей, включающих задержку полового развития, гинекомастию, изменения внешних половых органов и бесплодие.
- Синдром Тернера (45XO) — генетическое расстройство, при котором женщина имеет только одну X-хромосому, что приводит к различным фенотипическим проявлениям, включая задержку полового развития, отсутствие вторичных половых признаков и бесплодие.
- Смешанная гонадная дисгенезия (45XO/46XY) — редкое генетическое расстройство, при котором индивидуум имеет комбинацию клеток с одной X-хромосомой (45XO) и клеток с одной X-хромосомой и одной Y-хромосомой (46XY).
- Тетрагаметический химеризм (46XX/46XY) — редкое генетическое состояние, при котором индивидуум имеет два различных комплекта генетического материала в своих клетках, 3 один с двумя X-хромосомами (46XX) и другой с X- и Y-хромосомами (46XY).

Дифференциальная диагностика между СТФ и вышеперечисленными генетическими заболеваниями важна для определения прогноза и разработки индивидуального подхода к лечению.

Лечение пациентов с синдромом тестикулярной феминизации

Лечение СТФ требует индивидуального и комплексного подхода, учитывая фенотип и социальный пол пациента [8]. Терапевтические методы различаются в зависимости от формы СТФ. Пациентам с легкими формами СТФ обычно не требуется специфическое лечение [3]. В случаях, когда у пациентов с СТФ наблюдаются гинекомастия и/или гипоспадия, может потребоваться хирургическое вмешательство с целью коррекции данных состояний. Пациентам, нуждающимся в развитии вторичных половых признаков, соответствующих социальному полу (таких как увеличение мышечной массы, рост волос на лице и теле, изменение голоса и другие аспекты мужского фенотипа), назначаются препараты тестостерона для стимуляции их развития. Андрогенная терапия позволяет достичь максимального вирилизующего эффекта примерно через 6 месяцев лечения. В некоторых случаях при сохраненной функции яичек и нормальной секреции тестостерона андрогенная терапия может быть прекращена после достижения желаемых результатов [3, 8].

Birnbaum W и соавт. провели многоцентровое двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование в трех университетских медицинских центрах и трех специализированных лечебных учреждениях Германии. В данном исследовании пациенткам в возрасте 18–54 лет с кариотипом 46,XY, генетически подтвержденным СТФ, полная форма, удаленными гонадами, проводилась терапия либо препаратами эстрадиола в дозе 1,5 мг/сут в течение 6 месяцев с последующим переходом на тестостерон 50 мг/день в течение 6 месяцев (последовательность А), либо препаратами тестостерона 50 мг/день в течение 6 месяцев с последующим переходом на эстрадиол 1,5 мг/сут в течение 6 месяцев (последовательность В).

В ходе исследования тестостерон хорошо переносился и был так же безопасен, как эстроген. Авторы предположили, что тестостерон может быть альтернативной заместительной терапией при СТФ, в частности для пациенток со сниженной сексуальной функцией. [10]

При лечении пациентов с частичными формами СТФ требуется более серьезный и комплексный подход [5]. Одним из ключевых аспектов является тщательный выбор пола новорожденных, учитывающий несколько факторов. Необходимо учитывать потенциал развития мужских признаков (вирилизации), возможность сохранения репродуктивной функции, сложность реконструктивно-хирургического вмешательства, а также предпочтения семьи пациента относительно пола [5].

Процесс принятия решения относительно выбора пола представляет собой сложную задачу, требующую взаимодействия лечащего врача и семьи пациента. В современных условиях, с учетом знаний о генетических особенностях, большинство пациентов с частичным СТФ идентифицируются как мужчины. Однако, стоит отметить, что результаты исследований свидетельствуют о том, что примерно 25% пациентов не удовлетворены выбранным полом. Эти данные указывают на необходимость персонализированного подхода и подчеркивают важность учета мнения семьи пациента при принятии решений такого рода [5].

Для пациентов с частичными формами СТФ реконструктивные хирургические вмешательства могут играть важную роль в их лечении. Эти процедуры направлены на коррекцию нарушений формирования половых органов или других аномалий с целью достижения наилучшего функционального и эстетического результата [5]. Одной из таких процедур является генитопластика, включающая реконструкцию клитора, лабиопластику, а также формирование или реконструкцию влагалища [5]. Кроме того, пластика мочеиспускательного канала может быть необходима для исправления аномалий в структуре мочеполовой системы, например, перенаправление мочеиспускательного отверстия [5]. Проводить коррекцию крипторхидизма и гипоспадии рекомендуется как можно раньше, предпочтительно до достижения ребенком двухлетнего возраста, что связано с лучшей переносимостью и эффективностью хирургического вмешательства в данном возрасте [3, 8].

Помимо лекарственных и хирургических аспектов, психологическая поддержка играет значительную роль в лечении пациентов с СТФ. Процесс принятия решения о выборе пола и пройденные лечебные процедуры могут

вызывать эмоциональные и психологические трудности у пациентов и их семей. Психологическая поддержка помогает пациентам развить стратегии приспособления, повышать самооценку и находить способы принятия решений, которые наилучшим образом соответствуют их индивидуальным потребностям и желаниям. Работа с психологом может включать помощь в формировании гендерной идентичности и понимании своей собственной личности. Психологическая поддержка может быть оказана и семье пациента. Родители и близкие сталкиваются с эмоциональными и психологическими вызовами, связанными с диагнозом и лечением СТФ. Работа семейного терапевта помогает поддерживать семью и справляться с возникающими трудностями.

Малигнизация гонад у пациентов с полной формой синдрома тестикулярной феминизации

У пациентов с интерсексуальными состояниями гонады имеют высокий риск малигнизации [1, 11, 12]. Эти новообразования относятся к группе опухолей зародышевых клеток типа II, которые включают семиному яичка/дисгерминому яичника или дисгенетическую гонаду, а также различные несеминоматозные опухоли [1, 11]. Карцинома *in situ* (CIS) и гонадобластома являются неинвазивными предшественниками опухолей зародышевых клеток [6, 11]. Карцинома *in situ* представляет собой предраковую опухоль, при которой аномальные клетки зародышевых гонад находятся в месте своего обычного развития [6, 11, 13]. Гонадобластома тестикул является особым типом гонадной опухоли, которая встречается в 20–50% случаев. Гонадобластома обычно развивается в тестикулах и представляет собой смесь зрелых и незрелых клеток. У пациентов с интерсексуальными состояниями и наличием гонадобластом повышается риск развития рака яичка. Поэтому рекомендуется профилактическое удаление гонад [6, 11]. Выявление карциномы *in situ* и гонадобластомы является важным аспектом мониторинга и контроля пациентов с интерсексуальными состояниями. Раннее обнаружение и удаление этих предшественников опухолей помогает предотвратить возможное развитие злокачественных опухолей и снизить риск осложнений, связанных с ними.

Вопрос о необходимости и сроках удаления гонад у женщин с полной формой синдрома тестикулярной феминизации (СТФ) является предметом дискуссии среди медицинских специалистов. Эта дискуссия началась в 1950-х годах и продолжается по сей день [4, 11]. Одна из точек зрения заключается в том, что удаление яичек следует проводить как можно раньше, как только они обнаружены, даже до достижения полового созревания. Этот подход обосновывается высоким риском развития опухолей в гонадах и стремлением предотвратить возможные осложнения. Другая точка зрения заключается в сохранении яичек до завершения полового созревания, а затем принятии решения об их удалении или проведении тщательного мониторинга для раннего выявления возможных новообразований. Этот подход учитывает потенциальную пользу от сохранения яичек в отношении естественного гормонального функционирования и возможности репродуктивного выбора в будущем [4, 11].

В настоящее время хирургическая тактика в отношении удаления яичек сводится к проведению лапароскопи-

ческой гонадэктомии. Эта процедура является минимально инвазивной, позволяющей сократить риск осложнений и обеспечить более быстрое восстановление после операции [6]. После удаления яичек терапия эстрогенами становится необходимой для поддержания дальнейшего формирования женского фенотипа и профилактики остеопороза. Терапия эстрогенами может проводиться различными лекарственными формами и дозировками препаратов: внутрь в виде таблеток, трансдермально в виде пластырей или кремов, или в виде инъекций. Выбор конкретного метода и дозировки зависит от индивидуальных особенностей пациентки и ее предпочтений [6]. При проведении гонадэктомии до наступления половой зрелости начало терапии эстрогенами рекомендуется в возрасте 11–12 лет. В этом случае эстрогены могут быть принимаемыми перорально в виде таблеток или трансдермально в виде пластырей или кремов [8]. Поскольку у пациенток с полной формой СТФ отсутствует матка, терапия прогестероном не требуется.

При частичной форме СТФ риск возникновения герминогенных опухолей составляет около 15%. В связи с чем рекомендуется проведение двусторонней гонадэктомии в детском возрасте у всех лиц, воспитываемых в женском социальном поле [8]. Для мужчин с частичной формой СТФ, когда яички не удаляются, рекомендуется помещение яичка в мошонку и регулярный динамический контроль, позволяющий своевременно выявить возможные изменения [8].

Для женщин, желающих сохранить гонады, предложена программа ежегодного скрининга, включающая ряд диагностических процедур [6]:

- визуализация гонад с помощью магнитно-резонансной томографии;
- определение опухолевых маркеров: альфа-фетопротеина, бета-ХГЧ, лактатдегидрогеназы и плацентарной щелочной фосфатазы;
- оценка гормонального статуса: измерение уровней гормонов, таких как лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон и ингибин В.

Программа ежегодного скрининга направлена на раннее выявление возможных опухолей и мониторинг гормонального статуса пациенток.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Т., 37 лет, с синдромом тестикулярной феминизации, полная форма, (кариотип 46XY) поступила в марте 2023 г. в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ с жалобами на выраженный болевой синдром в подвздошной области, преимущественно справа, болевые ощущения в области молочных желез, выраженную слабость, сонливость, повышенную утомляемость, набор массы тела на 7 кг в течение 6 месяцев.

Из анамнеза

Впервые обратилась к врачу в возрасте 14 лет с жалобами на отсутствие менструаций. На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных, исследования кариотипа (46XY) и данных семейного анамнеза (СТФ у родной сестры пациентки) был установлен диагноз полная форма СТФ. Гонадэктомия в постпубертатном возрасте не проводилась.

Замужем, есть 2 детей от суррогатной матери и донорской яйцеклетки.

При обследовании, по данным УЗИ органов малого таза от 20.09.2022: эхографические признаки аплазии матки, в проекции яичниковых ямок выявлены неоднородные гипоехогенные структуры с четкими контурами, размерами до 34,4 мм с обеих сторон. При амбулаторном лабораторном обследовании от 20.09.2022 было отмечено повышение уровня тестостерона до 36,26 нмоль/л (норма для женщин — до 1,85 нмоль/л), повышение 17ОНпрогестерона — до 6,19 нмоль/л, а также нормальные значения эстрадиола (142 пмоль/л) и пролактина (116,4 мМЕ/л). По данным УЗИ молочных желез, эхографические признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии: слева — образование 23x13 мм (BIRADS 3).

При клиническом осмотре пациентки при поступлении в отделение отмечается полное соответствие женскому фенотипу, отсутствие волос в подмышечной и лобковой областях, наличие влаглища достаточной глубины, заканчивающегося слепо. При пальпации молочных желез отмечались болезненность, выделения отсутствуют.

В ходе госпитализации, по данным гормонального анализа крови, выявлены изменения гормонального профиля, характерные для СТФ: повышение тестостерона до 19,4 нмоль/л (норма — до 2,7), ЛГ — до 28,9 Ед/л, нормальные значения ФСГ (2,06 Ед/л) и эстрадиола — 135,7 пмоль/л. При МРТ органов малого таза визуализировались признаки гонад (яичек): в правой подвздошной области размерами 23x20x38 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, с признаками накопления контрастного препарата; также справа — зона размерами 26x23x28 мм, с кистозными включениями; в левой подвздошной области определяется структура овальной формы, размерами около 32x14x29 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, с признаками накопления контрастного препарата; МР-признаки аплазии матки

и шейки матки (рис. 1). С целью исключения остеопороза на фоне основного заболевания выполнена рентгеновская остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, по данным которой снижения минеральной плотности костей не выявлено.

Пациентка консультирована гинекологом, учитывая высокий риск малигнизации гонад рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Однако, несмотря на подробное информирование о потенциальных рисках малигнизации образований, пациентка сознательно отказывается от проведения хирургического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос необходимости превентивной гонадэктомии при СТФ вызывает продолжительные и интенсивные дискуссии на протяжении многих десятилетий. Данная проблема до сих пор оставляет место для широкого спектра мнений в научном сообществе. Решение об оперативном лечении основывается на множестве факторов, таких как риск малигнизация гонад, потенциальная польза хирургического лечения, а также желание пациента.

Представленный клинический случай иллюстрирует сложности, с которыми сталкиваются медицинские специалисты при лечении пациентов с СТФ. Как упоминалось ранее, пациентке, возрастом 37 лет, с установленным диагнозом полной формы СТФ и подозрительными МР-характеристиками образований органов малого таза была рекомендована гонадэктомия в плановом порядке. Вопреки подробным обсуждениям возможного риска малигнизации гонад и пользы терапии эстрогенами в послеоперационном периоде, пациентка приняла решение воздержаться от хирургического лечения. Единственным мотивом, лежащим в основе ее решения, было «положительное влияние» гормонов, вырабатываемых гонадами, на внешние аспекты ее женского облика.

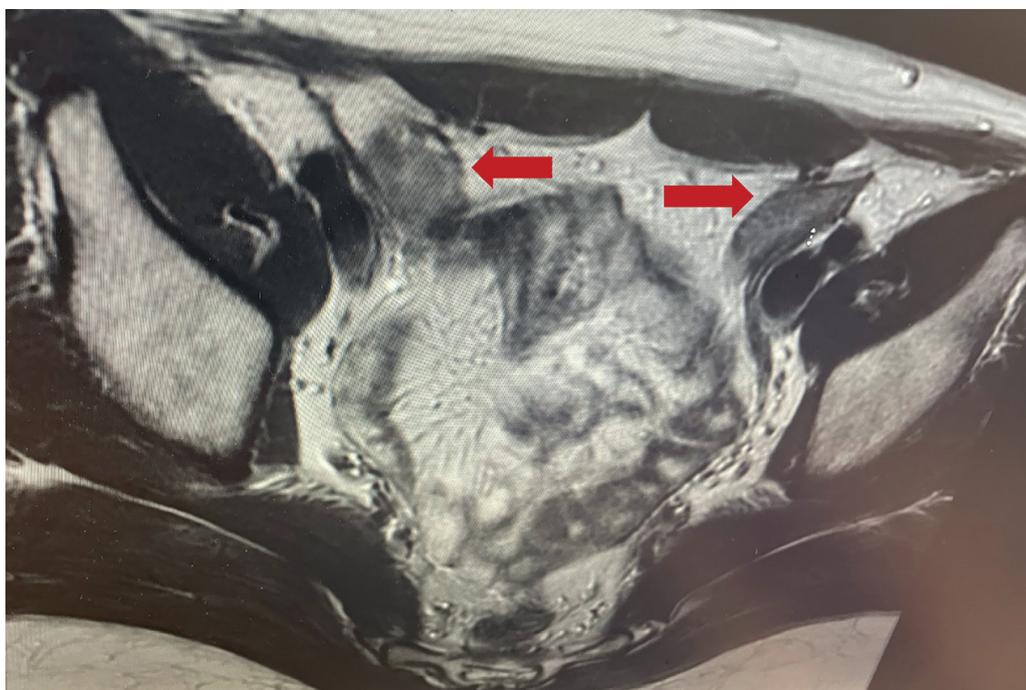


Рисунок 1. МРТ органов малого таза. Стрелки указывают на гонады (яички) в паховом канале.

Figure 1. MRI of the pelvic organs. Arrows indicate the gonads (testes) in the inguinal canal.

Высокий риск возникновения герминогенных опухолей *in situ* у пациентов с СТФ является одним из основных аргументов в пользу проведения гонадэктомии [14]. Некоторые исследования подтверждают более высокую частоту неоплазии зародышевых клеток *in situ* (карцинома *in situ*) в гонадах у пациентов с полной и частичными формами СТФ по сравнению с общей популяцией мужчин [14]. Карцинома *in situ* представляет собой предраковое состояние, когда аномальные клетки появляются в тканях и не распространяются за пределы первоначального места образования, однако без своевременного вмешательства карцинома *in situ* может прогрессировать в инвазивные раковые опухоли. Превентивная гонадэктомия снижает риск развития рака и устраняет источник потенциальной злокачественной дегенерации.

Однако истинная распространенность герминогенных опухолей гонад в настоящее время неизвестна. Ранняя превентивная гонадэктомия затрудняет точное определение частоты опухолей у пациентов с СТФ. Кроме того, отсутствие подтверждения диагноза с использованием секвенирования гена AR и неизвестное количество недиагностированных случаев СТФ у условно здоровых женщин искажают оценку частоты возникновения опухолей [12]. Предвзятость в проведенных исследованиях и публикациях также может влиять на достоверность данных о частоте предраковых опухолей гонад при СТФ. Наиболее часто публикуются случаи с осложнениями или высоким риском рака, что создает впечатление о более высокой распространенности опухолей.

В свете этих факторов необходимо признать, что точная частота карцином при СТФ до сих пор остается неизученной. Подтверждение этой гипотезы обеспечивают исследования, направленные на гистологический анализ ткани после гонадэктомии. В большинстве случаев были обнаружены неоплазии зародышевых клеток *in situ* [15]. Семиномы, злокачественные опухоли клеток Лейдига и смешанные опухоли встречались значительно реже [16]. Также надо отметить, что при раннем обнаружении и хирургическом лечении герминогенных опухолей прогноз обычно благоприятный и показатели выживаемости достигают 100% [17]. Ранняя стадия герминогенных опухолей характеризуется ограниченным распространением опухолевого процесса без захвата окружающих тканей или лимфатических узлов [17].

Гонады, особенно яички, играют важную роль в синтезе половых гормонов, таких как эстрогены и тестостерон, имеющих существенное значение для регуляции множества физиологических процессов в организме. Поэтому, в случае гонадэктомии, важно проводить ЗГТ, которая поможет поддерживать баланс гормонов и предотвращать потенциальные долгосрочные последствия недостатка этих веществ. У некоторых пациентов качество жизни сохраняется после гонадэктомии, в то время как другие могут столкнуться с изменениями, связанными с отсутствием гонад. Необходимость постоянной заместительной терапии эстрогенами после гонадэктомии является еще одним важным аспектом [18]. Проведенные исследования на небольшой группе женщин с полной формой СТФ показали повышенный риск развития снижения минеральной плотности костной ткани при использовании терапии эстрогенами, по сравнению с эндогенной продукцией гормонов в интактных гонадах [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перед лечащими врачами пациента с СТФ, а также перед семьей и самим пациентом возникает ряд важных вопросов по поводу дальнейшей тактики ведения. При принятии решения относительно выбора пола необходимо учитывать потенциал вирилизации, возможность сохранения репродуктивной функции, сложность реконструктивного хирургического вмешательства, а также предпочтения семьи пациента относительно пола ребенка. В настоящее время, основываясь на знаниях о генетических особенностях, большинство пациентов с частичным СТФ идентифицируются как мужчины, однако результаты исследований указывают на то, что примерно 25% неудовлетворены выбранным полом.

Другим важным вопросом, который до сих пор остается предметом дискуссий, является обоснованность профилактического удаления гонад у пациентов с полной формой СТФ. Представленный клинический случай подчеркивает сложность принятия решения в лечении СТФ, где потребности и предпочтения пациента могут играть важную роль, несмотря на потенциальные риски и рекомендации медицинских специалистов.

В свете высоких показателей выживаемости при выявлении ранних стадий герминогенных опухолей у пациентов с СТФ регулярный мониторинг и соблюдение рекомендаций врача представляются допустимыми мерами, способствующими наилучшему исходу лечения. Для определенной категории пациентов проведение регулярного скрининга вместо профилактической гонадэктомии может представлять собой более комфортный вариант. Важно отметить, что решение о динамическом наблюдении должно быть основано на тщательном учете всех факторов, связанных с риском малигнизации, совместно с пациентом. Пациенты, выбирающие стратегию динамического наблюдения, должны быть готовы к оперативному вмешательству, если показания для гонадэктомии станут более очевидными. Персонализированный подход играет важную роль в определении оптимального лечебного плана для каждого пациента с СТФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Трошиной Е.А.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

Участие авторов. Старостина Е.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, разработка концепции; Фролова Н.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Сеидова С.М. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Пржиялковская Е.Г. — проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Платонова Н.М. — проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Трошина Е.А. — проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации 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

- Gavrilyuk VP, Kostin S V., Statina MI, Severinov DA, Ageeva EO. Syndrome of complete insensitivity to androgens of the 4-years-old child. *Russ J Pediatr Surgery, Anesth Intensive Care*. 2020;10(1):89-94. doi: <https://doi.org/10.17816/psaic566>
- Pavlov SYMVN, Papoyan AO, Davydovich MG, Lasynova GH. A clinical case of the family variant of the full form of false. 2021;3(93):72-76
- Gingu C, Dick A, Pătrășcoiu S, et al. Testicular feminization: Complete androgen insensitivity syndrome. discussions based on a case report. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(1):177-181
- Bertelloni S. Gonadal Surgery in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Debate. *Sex Dev*. 2017;11(4):169-170. doi: <https://doi.org/10.1159/000475907>
- Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: From bench to bed. *Int J Mol Sci*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22031264>
- Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev*. 2017;11(4):171-174. doi: <https://doi.org/10.1159/000478082>
- Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, et al. Novel (60%) and Recurrent (40%) Androgen Receptor Gene Mutations in a Series of 59 Patients with a 46,XY Disorder of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1876-1888. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2146>
- Batista RL, Costa EMF, Rodrigues A de S, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):227-235. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000031>
- Hannema S, Scott I, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek N, Coleman N, Hughes I. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol*. 2006;208(4):518-527. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1890>
- Birnbaum W, Marshall L, Werner R, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):771-780. doi: [10.1016/S2213-8587\(18\)30197-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30197-9)
- Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, et al. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2561-2573. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex300>
- Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): Patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04330.x>
- Juniarto AZ, Setyawati BA, Miranti IP, et al. Gonadal malignancy in 13 consecutive collected patients with disorders of sex development (DSD) from Semarang (Indonesia). *J Clin Pathol*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1136/clinpath-2012-201062>
- Cools M, Simmonds M, Eford S, et al. Response to the Council of Europe Human Rights Commissioner's Issue Paper on Human Rights and Intersex People. *Eur Urol*. 2016;70(3):407-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.015>
- Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, et al. Long-Term Followup and Comparison Between Genotype and Phenotype in 29 Cases of Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Urol*. 2008;180(4):1496-1501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.045>
- Iwamoto I, Yanazume S, Fujino T, Yoshioka T, Douchi T. Leydig cell tumor in an elderly patient with complete androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Oncol*. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.015>
- Ehrlich Y, Margel D, Lubin MA, Baniel J. Advances in the treatment of testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2015. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.06.02>
- Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O. Hormonal Management of Complete Androgen Insensitivity Syndrome from Adolescence Onward. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(6):428-433. doi: <https://doi.org/10.1159/000334162>
- Bertelloni S, Baroncelli GI, Mora S. Bone health in disorders of sex differentiation. *Sex Dev*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1159/000315961>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Старостина Евгения Александровна**, к.м.н. [Evgenia A. Starostina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: colpakova.ev@mail.ru

Фролкова Надежда Викторовна [Nadezhda V. Frolkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>; eLibrary SPIN: 9776-5985; e-mail: nadya.frolkova@mail.ru

Сеидова Сеидбике Мирсамедовна [Seidbike M. Seidova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4991-9963>; e-mail: ssseibi@icloud.com

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

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.А., Фролкова Н.В., Сеидова С.М., Пржиялковская Е.Г., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Синдром тестикулярной феминизации: превентивная гонадэктомия, «за» и «против» // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EA, Frolkova NV, Seidova SM, Przhialkovskaya EG, Platonova NM, Troshina EA. Androgen insensitivity syndrome: preventive gonadectomy, pros and cons. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>

РЕМИССИЯ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА (РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ): ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Р.М. Гусейнова*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Нефрогенный несахарный диабет — гетерогенное заболевание, в этиопатогенезе которого участвуют как приобретенные, так и врожденные факторы. При этом почки не реагируют на вазопрессин и продолжают выводить большое количество неконцентрированной мочи. Отличительными особенностями водно-электролитных нарушений центрального генеза являются: факт травмы, опухоль головного мозга с вовлечением гипофиза, ответ на интраназальный вазопрессин в виде уменьшения диуреза.

Для постановки диагноза важно проведение последовательных дифференциально-диагностических тестов.

В данной публикации представлено уникальное клиническое наблюдение пациентки с длительным течением несахарного диабета с развитием спектра коморбидных состояний, обменных нарушений, потребовавшее трансплантации почки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нефрогенный несахарный диабет; десмопрессин; диурез; почка.

REMISSION OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS (ARGININE VASOPRESSIN RESISTANCE): DESCRIPTION OF A RARE CLINICAL CASE

© Raisat M. Guseinova*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Nephrogenic diabetes insipidus is a heterogeneous disease in the etiopathogenesis of which are involved acquired and congenital factors. In this case, the kidneys do not respond to vasopressin and continue to produce large concentrated volumes of urine. Distinctive features in the pathology of central genesis are the fact of trauma, brain tumor with involvement of pituitary gland, response to intranasal vasopressin in the form of decreased diuresis.

For diagnosis it is important to perform a series of differential diagnostic tests.

In this article we present a unique clinical case of a patient with a long-term course of diabetes insipidus with the development a spectrum of comorbid conditions, metabolic disorders, required kidney transplantation.

KEYWORDS: nephrogenic diabetes insipidus; desmopressin; diuresis; kidney.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несахарный диабет (НД) — редкое полиэтиологическое заболевание с распространенностью ~ 1:25 000 населения, которое приводит к нарушению синтеза, накопления, высвобождения или действия антидиуретического гормона (АДГ, также известного как аргинин-вазопрессин или вазопрессин), что влечет за собой потерю жидкости с мочой и обезвоживание организма. Существует два типа НД — центральный и нефрогенный, и каждый из них имеет врожденные и приобретенные формы. Врожденная форма НД связана с мутациями в генах либо в *AVPR2*, либо в *AQP2*. Дефекты рецептора *AVPR2* являются причиной 90% врожденного НД [1, 2]. Приобретенные формы могут быть следствием лечения препаратами, блокирующими действие АДГ, включая литий, некоторые антибиотики, противогрибковые и противоопухолевые средства. К другим факторам относятся заболевания почек, такие как хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, поликистоз, обструктивная уропатия, почечный амилоидоз, саркоидоз, синдром

Барттера и метаболические нарушения — гипокалиемия и гиперкальциемия [3–5].

Во всех случаях наблюдается выделение большого количества разбавленной мочи плотностью менее 1005 г/л и осмоляльностью менее 300 мОсм/кг. Клинические проявления заболевания зависят от степени обезвоживания/гиперосмоляльности и усугубляются, когда почечные потери воды не компенсируются достаточным потреблением жидкости [6, 7].

Дифференциальная диагностика между типами НД и подбор лечения нередко представляют сложную задачу в медицинской практике. Как правило, пациенты с центральным НД получают консервативную терапию десмопрессином — синтетическим аналогом природного аргинин-вазопрессина, лишённого сосудосуживающей активности и обладающего более выраженным и продолжительным антидиуретическим эффектом. Пациенты с нефрогенным НД — препараты тиазидных диуретиков или нестероидных противовоспалительных средств в монотерапии или в комбинации. В то же время для поддержания водно-электролитного баланса важно

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



соблюдение адекватного питьевого режима, соответствующего потерям жидкости. Без надлежащего лечения у пациентов могут развиваться осложнения, приводящие к тяжелой дегидратации и гипернатриемии.

Прогноз НД существенно зависит от его этиологии — от полной невозможности ремиссии заболевания до вероятности в 75% его обратимости. При этом при центральном НД, возникшем не в послеоперационном/посттравматическом периоде, ремиссия маловероятна.

Описанный нами клинический случай демонстрирует трудности, с которыми пришлось столкнуться при лечении пациентки с НД. Учитывая малую освещенность данной проблемы, сложности в диагностике и редкую встречаемость в практической деятельности как нефрологов, так и эндокринологов, мы сочли интересным представить наше клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Под нашим наблюдением находилась пациентка И., страдающая НД в течение 48 лет.

Из анамнеза известно, что впервые полидипсия и полиурия появились в возрасте 2 месяцев. На основании гипоиозостенурии в анализе мочи по Зимницкому (удельный вес 1000–1003), полиурии (4 л в сутки) и отсутствия нарушений углеводного обмена в стационаре по месту жительства в 6 лет диагностирован НД. В связи с отсутствием объемных образований центральной нервной системы, заболевание трактовалось как центральный НД. Инициирована терапия адиуретином в дозе 0,05 мг (1 капля) 3 раза в сутки, далее — по 2–4 капли в сутки в обе половины носа.

При динамическом наблюдении отмечалось сохранение жалоб на жажду, сухость во рту, суточный диурез составлял более 10 л, беспокоила никтурия до 3–4 раз в сутки, недержание мочи.

В 2009 г. (в возрасте 35 лет) пациентка госпитализирована в урологический стационар с жалобами на боли в поясничной области, обильное мочеиспускание, головные боли и повышенную утомляемость. При обследовании в общем анализе мочи выявлены эритроцитурия до 8–10 в п/зр (0,0–1,0), лейкоцитурия до 10–15 в п/зр (0,0–5,0), оксалаты ++ и гипостенурия 1003 г/л; в анализе мочи по Нечипоренко: лейкоцитурия до 12 500 в 1 мл (0,0–2000), эритроцитурия до 7400 в 1 мл (0,0–1000); общий диурез составил 3,8 л, ночной — 2,1 л, в анализе мочи по Зимницкому на фоне постоянного приема десмопрессина сохранялась гипоиозостенурия (1000–1003 г/л). В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение уровня креатинина до 181 мкмоль/л (44–80), мочевины до 12 ммоль/л (2,5–6,5). По результатам пробы Реберга, СКФ — 32 мл/мин (58–110). При бактериологическом посеве мочи выявлена *Escherichia coli* — 10⁶ КОЭ/мл (до 10⁴). По данным УЗИ почек: левая — размером 84x46 мм, правая — 84x45 мм, контуры ровные, паренхима неоднородная. На основании клинической картины и лабораторно-инструментальной диагностики пациентке установлен клинический диагноз: «Хронический пиелонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом в стадии активного воспаления. Нефрогенная гипертензия. Нефрогенный несахарный диабет. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) 1–2 ст». Назначена

антибактериальная терапия с применением цефалоспоринов, гипотензивная терапия и препараты на основе растительных средств с положительной динамикой (при выписке в общем анализе мочи лейкоциты 1–2 в п/зр, удельный вес — 1010, эритроциты — 0).

При госпитализации в мае 2010 г. по результатам проведенного обследования (табл. 1) у пациентки подтвержден хронический тубулоинтерстициальный нефрит на фоне нефрогенного НД. Получены данные за наличие субклинического гипотиреоза и вторичного гиперпаратиреоза (ТТГ — 8,0 мкМЕ/л (0,3–4,0), св.Т4 — 12,9 пмоль/л (10–25), паратгормон — 61,5 пмоль/л (1,2–7,5), альбумин-скорректированный кальций — 2,1 ммоль/л (2,0–2,6). При дополнительном обследовании диагностированы гипергомоцистеинемия и мультигенная форма тромбофилии. Осложнения: ХПН, консервативно-курабельная стадия; ХБП 4 стадии по K/DOQI.

Акцент в лечении сделан на нефропротективные методы торможения прогрессирования ХПН и коррекцию фосфорно-кальциевого и пуринового обменов. Выявленная мультигенная форма тромбофилии и признаки выраженной внутрисосудистой гиперкоагуляции (табл. 2) обосновывали назначение антитромботических препаратов, однако в связи с развитием дисфункционального маточного кровотечения на фоне экстрагенитальной патологии терапия была прекращена.

При динамическом наблюдении в течение года на фоне получаемой терапии у пациентки лабораторные показатели находились в следующем диапазоне: мочевиная кислота — от 467 до 712 мкмоль/л, СОЭ — от 17 до 45 мм/ч, СКФ — от 15 до 21 мл/мин, мочевиная — от 9 до 20 ммоль/л, электролиты — в норме (натрий — 141–142 экв/л, калий — 4,0–5,1 экв/л); сохранялся повышенный уровень паратгормона (от 52 до 61 пмоль/л), отмечена нормализация функции щитовидной железы (ТТГ — 3,8 мкМЕ/л).

В 2011 г. пациентка находилась на стационарном лечении и обследовании с жалобами на жажду до 5–6 л в сутки, слабость, дискомфорт в поясничной области, нестабильность цифр артериального давления (АД) — от 130/90 до 150/100 мм рт.ст., отсутствие аппетита, плохой сон, тревогу и сниженный фон настроения. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлена частая желудочковая экстрасистолия. Рекомендованную антиаритмическую терапию пациентка не получала. По результатам проведенного обследования (табл. 3), принято решение о неназначении препаратов вазопрессина. Учитывая наличие вторичного гиперпаратиреоза, рекомендован прием колекальциферола. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, данных за объемное образование и очаговые изменения не получено. Гипофиз не увеличен, расположен в проекции нерасширенного турецкого седла. Хиазмально-селлярная область без признаков деформации. Воронка гипофиза расположена по средней линии, обычной длины. Данных за наличие/отсутствие характерного сигнала от нейрогипофиза не представлено.

В 2012 г. в связи с прогрессированием ХПН пациентка госпитализирована в стационар для решения вопроса об инициации заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом. При обследовании выявлена нефрогенная анемия (гемоглобин — 96 г/л), уровень паратгормона составил 650 пг/мл, СКФ — 16 мл/мин,

Таблица 1. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Table 1. Results of laboratory and instrumental research

Общий анализ мочи	Анализ мочи по Нечипоренко	Анализ мочи по Зимницкому	Проба Реберга	Общий и биохимический анализы крови	УЗИ почек
РН — 6,5	Лейкоциты — 250 в п/зр	Дневной диурез — 0,9 л	Креатинин крови — 3,2 мг/дл (0,5–1,2)	СОЭ — 23 мм/ч	Контурсы неровные, нечеткие. Левая — 83x42 мм, правая — 77x44 мм; кортико-медуллярная дифференциация не сохранена. Паренхима гиперэхогенная. ЧЛС не расширена. Камней, кист нет. Кровоток при ЦДК симметричный
Удельный вес — 1010 г/мл	Эритроциты — 250 в п/зр	Ночной диурез — 0,9 л	Креатинин мочи — 25,7 мг/дл	Лейкоциты — 5,2 тыс/мкл	
Белок — 0,26		Удельный вес — 1002 г/мл	Диурез — 3,2 л	Лимфоциты — 35	
Лейкоциты — 8–10			СКФ — 18 мл/мин	Моноциты — 7	
Эритроциты — 3–5			Реабсорбция — 87,4 (98–99)	Общий белок — 71 г/л	
Бактерии — умеренно			Экскреция мочевины — 8,3 г/сут (15–34), натрия — 1,62 г/сут (3–6), калия — 1,0 г/сут (1–3)	Альбумин — 42 г/л	
				Креатинин — 3,2 мг/дл	
				Глюкоза — 4,1 ммоль/л	
				Мочевина — 9,4 ммоль/л	
				Мочевая кислота — 712 ммоль/л	
				Натрий — 142 мэкв/л	
				Калий — 4,0 мэкв/л	

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СКФ — glomerular filtration rate.

Таблица 2. Показатели коагулограммы

Table 2. Indicators of coagulogram

Показатель	Август 2010 г.	Единицы измерения	Референсный интервал
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	1,10	сек	0,75–0,25
ПИ (протромбиновый индекс)	79	%	86–110
Фибриноген	4,45	г/л	1,8–4,0
РКФМ (растворимые комплексы мономеров фибрина)	0,520	единица экстинкции	0,35–0,47
Д-димер	1092	нг/мл	менее 500
Волчаночный антикоагулянт	1,05	усл.ед	0,8–1,2

Таблица 3. Лабораторные показатели

Table 3. Laboratory results

Общий анализ мочи	Анализ мочи по Зимницкому	Биохимический анализ крови
Относительная плотность — 1005 г/л	Удельный вес — 1,002–1,004 г/мл	Кальций общий — 2,3 ммоль/л
Белок — 0,1 г/л	Дневной диурез — 2,0 л	Паратгормон — 240 пг/мл (15–68 пг/мл)
СКФ — 12 мл/мин	Ночной диурез — 1,8 л	Натрий — 140 ммоль/л
		Мочевина — 21 ммоль/л
		Креатинин — 343 мкмоль/л
		Мочевая кислота — 411 мкмоль/л

суточный диурез — 4,2 л, АД — 150/90 мм рт.ст. Проводилась антианемическая терапия: дарбэпоэтин альфа 30 мкг подкожно 1 раз в 4 недели с положительным эффектом (гемоглобин в динамике составил 102 г/л). От подготовки к ЗПТ решено воздержаться (ХПН III степени, ХБП 4 ст.) В отделении подобрана гипотензивная и ритмоурежающая терапия, доза альфакальцидола увеличена до 0,5 мкг в сутки, рекомендован прием ранитидина 150 мг в сутки, дарбэпоэтин альфа заменен на эпоэтин бета 100 мкг 0,3 мл 1 раз в 4 недели подкожно под контролем гемоглобина и показателей фосфорно-кальциевого обмена. По данным УЗИ почек, выявлены эхографические признаки нефросклероза, парапельвикальных кист с обеих сторон, в проекции средней чашечки обнаружены конкременты линейной формы размерами 4,7 мм справа и 5,3 мм слева.

При динамическом наблюдении на фоне приема вышеобозначенной терапии: гемоглобин — 10 г/дл (11–15), гематокрит — 31% (35–45), железо — 11 мкмоль/л (9–30), трансферрин — 2,1 г/л (2,5–3,8), % насыщения трансферрина — 20% (15–50), креатинин — 562 мкмоль/л (53–97), мочевины — 21 (ммоль/л 2,5–6,4), мочевого кислота — 421 мкмоль/л (150–350), паратгормон — 76 пмоль/л (1,4–10,4), кальций общий — 2,2 (2,1–2,5 ммоль/л), калий — 5,6 (3,5–5,1 ммоль/л), натрий — 138 (136–145 ммоль/л), фосфор — 1,5 (0,8–1,4 ммоль/л).

С 2013 г. пациентка находилась на терапии программным гемодиализом. В 2015 г. с учетом тяжести состояния, наличия множественных осложнений и сопутствующих заболеваний с целью предотвращения прогрессивного снижения фильтрационной функции почек проведена трансплантация левой почки. Это позволило стабилизировать общее самочувствие пациентки: симптомы НД были нивелированы, суточный диурез составил 1,8 л, относительная плотность — 1010 г/л, отмечена нормализация электролитного (калий — 3,6 ммоль/л, натрий — 137 ммоль/л) и кальций-фосфорного обменов, уровень паратгормона снизился до 9,5 пмоль/л, креатинин — до 88 мкмоль/л. При контрольном обследовании в отделении нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено УЗИ почек: в левой подвздошной области визуализируется трансплантат нормальных размеров: 11,5х6,4х4,5 см, контуры ровные, четкие, структуры хорошо дифференцированы, паренхима неоднородная, толщина соответствует возрастной норме — 1,7 см в среднем сегменте, дополнительных объемных образований не выявлено. Проведено УЗИ щитовидной и околощитовидных желез — без патологии. По результатам рентгенденситометрии — данных за остеопороз не обнаружено.

В настоящее время пациентка находится на иммуносупрессивной терапии в сочетании с глюкокортикостероидами, активной клинической симптоматики не наблюдается. Пациентке показано продолжение лечения и динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду полиэтиологичности синдрома полидипсии — полиурии, точная и последовательная дифференциальная диагностика основных двух форм НД и первичной

полидипсии принципиально важна, поскольку определяет не только дальнейшую терапевтическую стратегию, но и поиск возможной причины заболевания, позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и предупредить потенциально опасные побочные эффекты неправомерно назначенного лечения, что в высокой степени влияет на качество жизни больных. В ее основе лежат три этапа [8–10]. После подтверждения гипотонической полиурии необходимо исключить наиболее частые причины нефрогенного НД: гипергликемия, глюкозурия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипокалиемия и почечная недостаточность. Далее показано одномоментное измерение осмоляльности мочи и крови, определение натрия крови. Известно, что гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) соответствуют диагнозу НД. При отсутствии данных диагностических маркеров целесообразно проведение теста водной депривации с целью исключения первичной полидипсии, в том числе диагностическое лечение низкими дозами десмопрессина — при выявлении частичных форм НД. После исключения первичной полидипсии и подтверждения диагноза НД, для дифференциальной диагностики центральной и нефрогенной форм показано проведение теста с десмопрессином — согласно клиническим рекомендациям [11, 12, 13]. При доказанном центральном генезе НД требуется проведение МРТ головного мозга с контрастированием с определением интенсивности сигнала на T1 взвешенных изображениях от задней доли гипофиза и оценкой состояния воронки гипофиза: отсутствие характерного сигнала от нейрогипофиза высокочувствительно и специфично (90 и 91% соответственно) для центрального НД [8, 14].

Клинические проявления всех форм синдрома полидипсии-полиурии практически одинаковы. У нашей пациентки дебют заболевания проявился в раннем детском возрасте, наблюдались выраженные субъективные (жажда, сухость во рту, полиурия, никтурия) и объективные (общая дегидратация, задержка развития, гипоиозостенурия) признаки. Дифференциальная диагностика форм НД не проводилась, состояние расценено как центральный НД и инициировано лечение десмопрессином, без данных о его значимой эффективности в применявшихся дозах и интраназальной форме препарата. В возрасте 35 лет у пациентки выявлено выраженное нарушение фильтрационной функции почек вследствие хронического пиелонефрита с тубулоинтерстициальным компонентом, с присоединением сердечно-сосудистых осложнений (нефрогенная гипертензия, частая желудочковая экстрасистолия) и развитием стойкого вторичного гиперпаратиреоза, что обосновало назначение соответствующей терапии. В 2012 г. сохранялись декомпенсация НД (суточный диурез — 4,2 л), вторичного гиперпаратиреоза и нефрогенная анемия. Сопутствующие заболевания, такие как тромбофилия, экстрагенитальная патология и развитие дисфункционального маточного кровотечения препятствовали своевременной инициации ЗПТ программным гемодиализом, что в дальнейшем по мере ухудшения почечной функции привело к нивелированию симптомов НД.

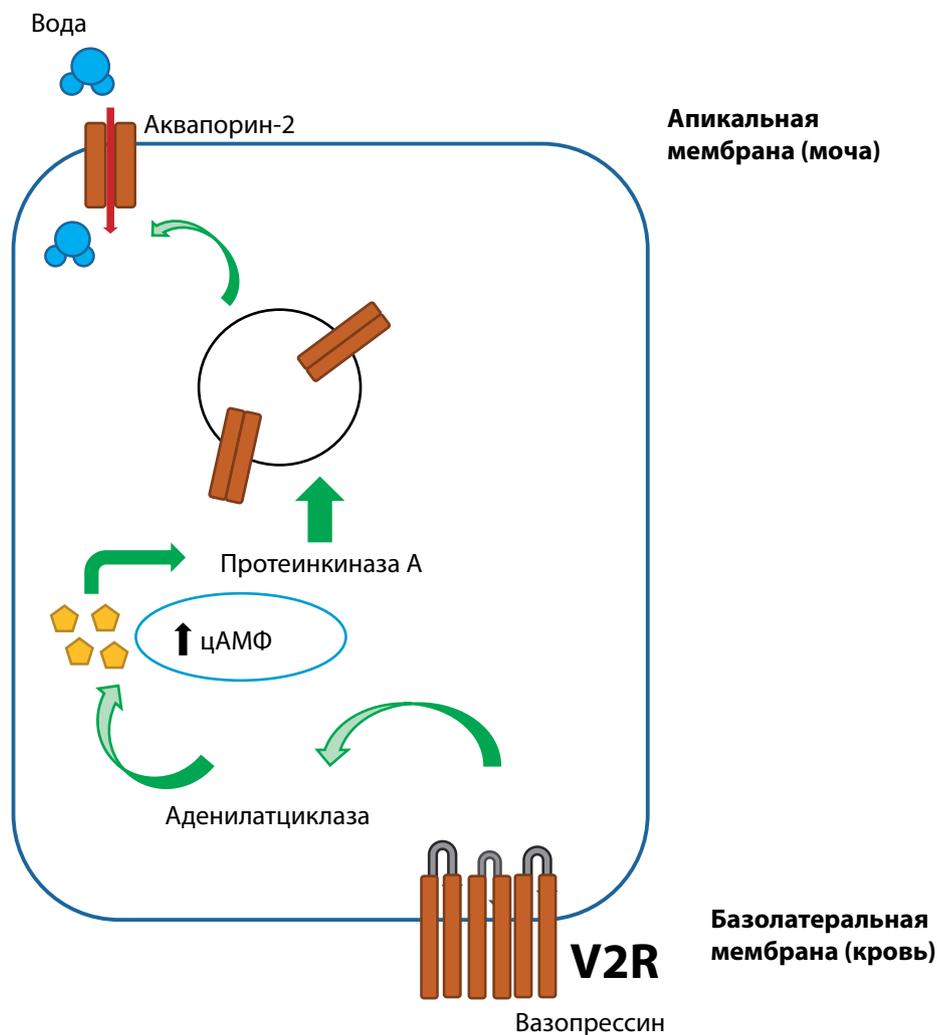


Рисунок 1. Механизм концентрации мочи под действием вазопрессина в собирательном протоке.

Figure 1. Mechanism of urine concentration by vasopressin in the collecting duct.

Развитие нефрогенного НД обусловлено полной или частичной резистентностью почек к эндогенному вазопрессину [15]. Вазопрессин, связываясь с V2-рецептором, расположенным на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек, через цАМФ и протеинкиназу А стимулирует встраивание в апикальную мембрану внутриклеточных везикул, содержащих Аквапорин-2, что приводит к повышению проницаемости этой мембраны для воды (рис. 1).

Нефрогенный НД может возникнуть как осложнение ХБП, и диагностика этого потенциального осложнения очень важна. Признаки повреждения почек и/или снижение СКФ выявляют как минимум у каждого десятого представителя общей популяции. Глобальная распространенность в популяции по результатам МА крупных когортных исследований составила в среднем 13,4% [16]. По некоторым данным, развитие нефрогенного НД, как осложнения ХБП, обусловлено увеличением выделения растворителей на функционирующий нефрон, а также снижением экспрессии мРНК для V2R [17, 18]. Этиологически ХБП может возникать вследствие гломерулонефрита, рецидивирующей мочевиной инфекции, обструктивной уропатии, гипоплазии и дисплазии почек. Снижение чувствительности к АДГ

может развиваться уже на ранних стадиях ХПН. Такие пациенты имеют различные медицинские (почечная дистрофия, анемия, задержка роста, повышение АД) и психосоциальные проблемы [19].

У нашей пациентки наблюдалась ассоциация с нефрогенным НД, развившимся вследствие почечного заболевания (приобретенная форма). Однако мутации гена в *AVPR2* и *AQP2* в дебюте не определялись. Мы исключили другие причины нефрогенного НД: в анамнезе не было приема нефротоксичных препаратов (литий, амфотерицин В и т.д.), рецидивирующей мочевиной инфекции, цистита, метаболических расстройств. По результатам УЗИ почек, данных за диспластическую или мультикистозную почку и обструктивную уропатию не получено. В семейном анамнезе нефрогенного НД или других почечных заболеваний не было. Патологии гипоталамо-гипофизарной области не обнаружено. Лечение адиуретином в течение многих лет не было эффективным и сопровождалось развитием аллергического ринита. По мере снижения фильтрационной функции почек отмечалось снижение выделяемой мочи: способность почки к концентрированию мочи при снижении ее функции — важнейший прогностический признак. Трансплантация почки привела к нормализации состояния пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от механизма развития, диагностика нефрогенного НД как вторичного осложнения очень важна, поскольку пациенты подвержены риску гипернатриемической дегидратации. Заболевания приобретает все большее медико-социальное значение не только в связи с рядом клинических последствий, но и с позиций коморбидности, ассоциированной с нефрогенным НД. Первостепенное значение имеет тщательное обследование, и организация его этапов требует совместного участия нефролога и эндокринолога. В силу сложности рассматриваемой патологии междисциплинарный подход крайне актуален.

Данное клиническое наблюдение диктует необходимость обратить внимание врачей на дифференциальную диагностику заболевания с целью проведения своевременных адекватных мероприятий.

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. и членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *Presse Med.* 2021;50(4):104093. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104093>
- Angelousi A, Alexandraki KI, Mytareli C, Grossman AB, Kaltsas G. New developments and concepts in the diagnosis and management of diabetes insipidus (AVP-deficiency and resistance). *J Neuroendocrinol.* 2023;35(1). doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13233>
- Bockenhauer D, van't Hoff W, Dattani M, et al. Secondary Nephrogenic Diabetes Insipidus as a Complication of Inherited Renal Diseases. *Nephron Physiol.* 2010;116(4):p23-p29. doi: <https://doi.org/10.1159/000320117>
- Trepiccione F, Christensen BM. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: New clinical and experimental findings. *J Nephrol.* 2010;23(16):43-48
- Stavroulopoulos A, Nakopoulou L, Xydakis AM, Aresti V, Nikolakopoulou A, Klouvas G. Interstitial nephritis and nephrogenic diabetes insipidus in a patient treated with pemetrexed. *Ren Fail.* 2010;32(8):1000-1004. doi: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.501930>
- Пигарова Е.А. несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // *Доктор.Ру.* — 2009. — 6-2. — 24-29
- Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AEM, et al. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(2):69-84. doi: <https://doi.org/10.1159/000336333>
- Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика // Дисс. канд-та мед. наук. — М., 2009. [Pigarova EA. Tsentral'nyy nesakharnyy diabet: Patogeneticheskie i prognosticheskie aspekty, differentsial'naya diagnostika. [Dissertation] Moscow: 2009.]
- Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несхарный диабет / Эндокринология: национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — С. 673–677. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Nesakharnyy diabet. In: Endocrinology: National guidelines. Ed. by Dedov I, Mel'nichenko G. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 673–677.]
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм.* — 2014. — Т.11. — №4. — С. 48-55. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014448-55>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(2):56-71. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
- Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13261>
- Hui C, Khan M, Khan Suheb MZ, Radbel JM. Diabetes Insipidus. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023; June 1
- De Bellis A, Colao A, Bizzarro A, et al. Longitudinal Study of Vasopressin-Cell Antibodies and of Hypothalamic-Pituitary Region on Magnetic Resonance Imaging in Patients with Autoimmune and Idiopathic Complete Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3825-3829. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8757>
- Rosenthal W, Antaramian A, Gilbert S, Birnbaumer M. Nephrogenic diabetes insipidus. A V2 vasopressin receptor unable to stimulate adenylyl cyclase. *J Biol Chem.* 1993;268(18):13030-13033. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)38614-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)38614-4)
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, ed. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Rose BD, Post TW. Clinical physiology of Acidbase and Electrolyte disorders, 5th ed. McGraw – Hill, Newyork. 2000; PP. 754-758. 6
- Teitelbaum I, McGuinness S. Vasopressin resistance in chronic renal failure: Evidence for the role of decreased V2 receptor mRNA. *J Clin Invest.* 1995. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118044>
- Bockenhauer D, van't Hoff W, Dattani M, et al. Secondary Nephrogenic Diabetes Insipidus as a Complication of Inherited Renal Diseases. *Nephron Physiol.* 2010;116(4):p23-p29. doi: <https://doi.org/10.1159/000320117>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD]**; 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>; eLibrary SPIN: 9719-3850; Scopus Author ID: 58077013800; Researcher ID: HDO-1221-2022; 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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Р.М. Гусейнова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова. Ремиссия нефрогенного несахарного диабета (резистентность к антидиуретическому гормону): описание редкого клинического случая // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 92-98. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13007>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseinova RM, Pigarova EA, Dzeranova LK. Remission of nephrogenic diabetes insipidus (arginine vasopressin resistance): description of a rare clinical case. Obesity and Metabolism. 2024;21(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13007>

